

Aus dem Pathologischen Institut
des Städt. Auguste Viktoria-Krankenhauses, Berlin-Schöneberg

Leiter: Professor Dr. med. W. BRANDENBURG

DAS PRIMÄRE LEBER-CARCINOM UND SEINE WANDLUNG

(Eine Studie am Sektionsgut des Städt. Auguste Viktoria-
Krankenhauses und des Städt. Krankenhauses Steglitz)

Inaugural-Dissertation
zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Heidrun Wagner

aus Teplitz-Schönau

1973

Aus dem Pathologischen Institut
des Städt. Auguste Viktoria-Krankenhauses, Berlin-Schöneberg

Leiter: Professor Dr. med. W. BRANDENBURG

DAS PRIMÄRE LEBER-CARCINOM UND SEINE WANDLUNG

(Eine Studie am Sektionsgut des Städt. Auguste Viktoria-
Krankenhauses und des Städt. Krankenhauses Steglitz)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Heidrun Wagner

aus Teplitz-Schönau

Referent: Professor Dr. med. W. BRANDENBURG

Korreferent: Professor Dr. K. KÖHN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 13.6.1973



Inhaltsverzeichnis

A: Einleitung

Geschichtliche Betrachtung des Primären Leber-Carcinoms

B: Hauptteil

- 1) Material und Methode
- 2) Vergleichende Literatur über Häufigkeit
und Vorkommen des Primären Leber-Carcinoms
- 3) Untersuchungsergebnisse
 - a) Häufigkeit
 - b) Cirrhosebeteiligung
 - c) Altersverteilung
 - d) Geschlechtsverteilung
 - e) Das makroskopische Bild des
Primären Leber-Carcinoms
 - f) Art der Metastasenbildung
 - g) Das histologische Bild des
Primären Leber-Carcinoms
 - h) Das klinische Bild des
Primären Leber-Carcinoms
 - i) Sekundärerkrankungen
 - j) Fragen zur Pathogenese des
Primären Leber-Carcinoms

C: Zusammenfassung

D: Literatur

A: Einleitung

Geschichtliche Betrachtung des Primären Leberzell-Carcinoms

Will man eine Entwicklung des Primären Leber-Carcinoms hinsichtlich Häufigkeit, Geschlechtsverteilung, Cirrhosebeteiligung und allgemeiner Morphologie und Histologie verfolgen, so kann man nur bedingt auf ältere Schriften zurückgreifen. Erst 1812 begann BAYLE als Erster, die Leber-Tumoren von den entzündlichen Granulationen der Leber zu trennen, doch unterschied man zu dieser Zeit weder zwischen primären und sekundären Leber-Carcinomen noch zwischen Carcinomen und Sarkomen der Leber. In der "Großen Krebsarbeit von THIERSCH" 1865 wurde zum ersten Mal hervorgehoben, daß Sarkome von den Carcinomen zu trennen seien, und VIRCHOW schied 1863 als Erster die primären Carcinome ganz scharf von den sekundären. Allerdings glaubte er nur bei den Gallengangs- und Gallenblasen-Carcinomen an eine wirkliche primäre Entstehung. Eine Tumorbildung aus der Leberzelle selbst erschien damals undenkbar. Nur so wurde die zu dieser Zeit von mehreren Autoren angegebene Carcinom-Häufigkeit (6 - 6,9 %) verständlich, nach deren Aussage das Leber-Carcinom an vierter Stelle aller Carcinome gestanden haben soll. Bis 1900 wurden zahlreiche Arbeiten veröffentlicht, in denen Fälle über mehrere Jahrzehnte ausgewertet und histologisch als primäre - getrennt von den sekundären - gesichert waren. So hatte z.B. EGGEL (1901) in 40 Jahren 163 Fälle zusammengestellt. Alle späteren Arbeiten beziehen sich stets auf EGGEL. Allgemein lag nach diesen Schriften die Leber-Carcinom-Häufigkeit, bezogen auf die Anzahl der Sektionen, bei 0,2 - 0,4 % und mehr.

Weitere bedeutende Arbeiten waren auch die von HANOT und GILBERT (1888), die als Erste eine Einteilung des Leber-Carcinoms nach makroskopischen Gesichtspunkten vorgenommen hatten, sowie spätere Arbeiten von HERXHEIMER (Handbuch, 1930), BERMAN (1951) und EDMONDSON (1954).

Allgemein sprach man vom Primären Leber-Carcinom als einer so seltenen Erkrankung, besonders in Europa und Afrika, daß dieser nach BERMAN "höchstens ein akademisches Interesse" zukomme. Doch bereits ab 1930 berichteten z.B. TOUSSAINT sowie später ZEITLHOFFER (1951) und BLATCHFORD (1952) von einer

Zunahme des Primären Leber-Carcinoms. 1957 sprachen amerikanische Autoren sowie auch KÖHN (Neuköllner Krankenhaus Berlin) 1955 und 1965 von einer Zunahme, insbesondere auch der Carcinome ohne Cirrhose, unabhängig von der Tatsache, daß aus afrikanischen und asiatischen Ländern (Süd-China, Philippinen, Malaysia und Thailand) schon seit längerer Zeit eine deutliche Häufigkeits-Zunahme des Primären Leber-Carcinoms bekannt geworden ist. Große Abweichungen von diesen Ländern bestehen jedoch schon allein in der Altersverteilung sowie ganz sicher in der Ätiologie und Pathogenese des Leber-Carcinoms.

Sehr Unterschiedliches wird auch hinsichtlich der Geschlechtsverteilung berichtet. Während HERXHEIMER das Leber-Carcinom sowohl mit als auch ohne Cirrhose, besonders beim männlichen Geschlecht, gefunden hat, berichten WALTHER und EGDEL über eine größere Häufigkeit der Carcinome mit Cirrhose bei Männern und ohne Cirrhose bei Frauen.

Die in der Literatur der letzten zehn Jahre doch häufiger beschriebene zahlenmäßige Zunahme der Primären-Leber-Carcinome und eine über die letzten zehn Jahre verfolgte deutliche Häufung besonders des Hepatocellulären Carcinoms im Sektionsgut des Städt. Auguste Viktoria-Krankenhauses Berlin-Schöneberg und des Städt. Krankenhauses Berlin-Steglitz veranlaßte uns zu einer eingehenden Untersuchung dieses Problemes.

Da es sich bei einigen der noch später erwähnten Studien um eine statistisch erwiesene "echte" Zunahme der Carcinome gehandelt hat, glauben wir, daß unsere Beobachtungen dieser allgemeinen Tendenz entsprechen. Allerdings liegen unsere Ergebnisse bezüglich relativer und absoluter Häufigkeit weit über den in der Literatur genannten, was sicherlich nicht allein auf eine ständig steigende Lebenserwartung und eine genauere medizinische Erfassung der Bevölkerung bezogen werden kann. Da zu einer statistischen Auswertung der Leber-Carcinom-Häufigkeit allein die Sektionsstatistik herangezogen werden kann und diese einer speziellen Auswahl des Materials unterliegt, können so gefundene Ergebnisse nie repräsentativ für die Gesamtbevölkerung sein. Dennoch sind unsere Voraussetzungen für einen Aussagewert relativ günstig, besieht man das im Vergleich zu anderen Arbeiten recht hohe Zahlenmaterial und die Sektions-

häufigkeit von 51,7 %. Im übrigen wollen wir in der nachfolgenden Betrachtung nicht allein auf eine Häufigkeitszunahme hinweisen, sondern auch auf eine Gesamtverschiebung zu Gunsten der Leber-Carcinome ohne Cirrhose sowie eine zunehmende Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes. Es schien uns wert, die von uns gefundenen Ergebnisse hier ausführlich aufzuzeichnen, obgleich diese vielleicht Einzelbeobachtungen bleiben werden.

B: Hauptteil

1) Material und Methode:

Wir hatten es uns zur Aufgabe gemacht, die Obduktionen aus den Jahren 1962 - 1972 des Städt. Auguste Viktoria-Krankenhauses sowie des Steglitzer Krankenhauses auszuwerten. Zu den 10 Jahren von 1962 bis 1971 wurde noch die erste Hälfte des Jahres 1972 einbezogen, da ich selbst zu dieser Zeit im Pathologischen Institut des AVK tätig war, somit viele Fälle selbst seziert und eingehender studiert habe, und weil sich die Häufung der Leber-Carcinom-Fälle ganz besonders deutlich gerade in diesem Jahr gezeigt hat. Insgesamt konnten wir 138 histologisch als Hepatocelluläre Carcinome gesicherte Fälle auswerten. Die histologischen Schnitte aus den Jahren 1962 und 1963 waren leider nicht auffindbar, so daß diese keiner nochmaligen Überprüfung unterzogen werden konnten; wir haben uns dabei auf die histologische Diagnose und Beschreibung der Sektionsprotokolle verlassen. Im übrigen waren alle Fälle unserer Meinung nach reine Hepatocelluläre Carcinome; die bei uns ausgesprochen selten vorgekommenen Cholangiocellulären-Carcinome waren getrennt von diesen diagnostiziert worden und sollen in unserer Studie außer acht gelassen werden. Bei der makroskopischen Beschreibung beziehen wir uns jeweils auf die vorhandenen Obduktionsberichte, in denen nicht immer in gleicher Ausführlichkeit auf die Morphologie der Leber-Carcinome eingegangen wurde, insbesondere nicht bei den Fällen, die ein solches Carcinom nur als Neben- oder Zufallsbefund zeigten. Um einige Anhaltspunkte über den klinischen Verlauf dieser Erkrankung hinsicht-

lich Dauer, Symptomatik, eventueller Lebertorschädigung oder familiärer Belastung zu gewinnen, haben wir Einblick genommen in die Krankenblätter. Bei 11 % der Fälle war keine Anamnese vorhanden, d.h. entweder fehlten die Krankengeschichten, oder es konnte wegen des schlechten Allgemeinzustandes der Patienten keine Anamnese erhoben werden.

Die von uns erfaßten Carcinom-Fälle wurden aufgeschlüsselt nach Erkrankungsform, d.h. Carcinom mit und ohne Cirrhose, nach Alter, Geschlecht, Morphologie, Metastasierung, Histologie und Klinik.

Fragen der Ätiologie und Pathogenese können an Hand unseres Materials nicht geklärt werden, doch werden wir bereits in der Literatur beschriebene Vermutungen bestätigen können.

2) Vergleichende Literatur über Häufigkeit und Vorkommen des Primären Leber-Carcinoms:

Alle Studien bis 1930, europäische wie anglo-amerikanische, beziehen sich überwiegend auf die "Große Sammelforschung des Deutschen Komitees für Krebsforschung" 1921/22 (LUBARSCH, HERXHEIMER) und die "Große Sammelstatistik von JUNGHANNS" 1929, wonach die Häufigkeit der Primären Leber-Carcinome in Amerika und Europa 0,12 % aller Sektionen und 1,2 % aller Malignome ausmacht.

Tabelle 1:

Europäische und anglo-amerikanische Literatur bis 1930
(Verhältnis der Leber-Carcinome zur Anzahl der Sektionen und der Malignome)

Autoren	% der Sektionen	% der Malignome
Dtsch. Komitees für Krebsforschung (1921/22)	0,12	1,2
JUNGHANNS (1929)	0,11	0,93
HERXHEIMER (1930)	0,08	1,0
ZEITLHOFFER (1920-35)	0,18	--
BRIESE (1922)	0,07	0,7
ACLAND u. DUDGEON (1902)	0,10	--
COUNSELLOR u. MC.INDOE (1926)	0,14	--
FOX u. BARTELS (1928)	0,13	--

In der Literatur nach 1930 werden deutlich höhere Zahlen genannt und zwar eine mittlere Häufigkeit von 0,23 % aller Sektionen für Europa und eine Häufigkeit von 0,33 % für anglo-amerikanische Länder. Während sich der prozentuale Anteil der Malignome für Europa nach 1930 nicht geändert hat, abgesehen von deutlich abweichenden Einzelbeobachtungen, zeigt sich für die anglo-amerikanischen Länder eine Häufigkeit der Leber-Carcinome von 2,5 % aller Malignome, also eine statistisch erwiesene Zunahme (KÖHN). Auf eine Erfassung verschiedener Rassen bei der anglo-amerikanischen Statistik wird nicht speziell hingewiesen.

Tabelle 2:

Europäische und anglo-amerikanische Literatur nach 1930
(Verhältnis der Leber-Carcinome zur Anzahl der Sektionen und der Malignome)

Autoren	% der Sektionen	% der Malignome
WALTHER /Schweiz (1948)	0,26	1,6
ZEITLHOFFER /Österreich (1951)	0,21	0,96
WERNER (1953)	0,37	2,0
COERS et DROCHMANS/Belgien(1947)	0,62	3,13
FISCHER (1952)	0,22	0,9
EDMONDSON u. STEINER/USA (1954)	0,25	1,0
HOYNE u. KERNOHAN (1947)	0,21	--
BLATCHFORD (1952)	0,45	--
BERMAN (1951)	--	2,5
WILBUR (1944)	--	3,0
BUNSCHWIG (1948)	--	2,0

In verschiedenen europäischen Einzelarbeiten werden mehrfach weit höhere Angaben speziell über den prozentualen Anteil der Malignome gemacht. So ersehen wir z.B. aus einer besonders für uns interessanten Studie von KÖHN (Berlin-Spandauer Krankenhaus 1930 - 1953) eine absolute Häufigkeit von 0,16 % und eine relative Häufigkeit (bezogen auf die Anzahl der Malignome) von 1,5 % in den Jahren 1930 - 1947 sowie eine deutliche Verschiebung auf 0,6 % und 3,9 % in den Jahren von 1948 - 1953. Vergleiche mit der Sektionsstatistik des Berliner Westend-Krankenhauses zur selben Zeit (KÖHN) zeigen jedoch eine wesentlich geringere Zunahme von 0,14 % (absolute Häufigkeit) und 0,99 % (relative Häufigkeit) in den Jahren von 1930 - 1947, auf 0,26 % und 1,3 % in den Jahren von 1948 - 1953, was eher den in der Weltliteratur genannten Werten entspricht. 1965 berichtet KÖHN aus dem Neuköllner-Krankenhaus Berlin sogar von einer absoluten Häufigkeit von 1,3 %.

Um nun noch einen Vergleich zu haben über die Häufigkeit der Primären Leber-Carcinome in afrikanischen und asiatischen Ländern, führen wir kurz einige Daten aus dem Schrifttum an :

Tabelle 3 :

Verfasser	Land	% der Sekt.	% der Malignome
BERMAN	Afrika	1,1	50,9
BERMAN, SMITH (1926)	Malaysia	1,3	41,6
GHARPURE (1948)	Indien	0,2	28,0
YAMANE (1919)	Japan	-	2,3
SHIKATA (1959)	Japan	1,63	-
SHANMUGARATNAM (1961)	Singapur	-	17,8
VIRANUVATTI (1951)	Thailand	1,55	11,25
Symposion über geograph. Path. (1960)	Japan (Tokyo)	-	6,85

Diese relativen und absoluten Zahlen beinhalten vermutlich neben den rein Hepatocellulären Carcinomen auch die Cholangiocellulären Carcinome sowie Mischformen; bei einigen

der oben genannten Studien wurden diese Formen allerdings unterschieden.

Auf geographische Unterschiede hinsichtlich Ätiologie und Pathogenese werden wir später noch eingehen.

3) Eigene Untersuchungsergebnisse:

a) Häufigkeit der Leberzell-Carcinome, bezogen auf Anzahl der Todesfälle, der Sektionen und der Malignome in den Jahren von 1962 - 1972 (von 1972 das 1.Halbjahr).

Tabelle 4 :

Jahr	Todes- fälle	Sekti- onen	%	Malig- nome	%der Sekt.	% der Todesf.
1962:	1684	921	54,7	267	29,0	15,9
1963:	1881	820	43,6	266	32,4	14,1
1964:	1849	1233	66,7	380	30,8	20,6
1965:	1846	1053	57,0	323	30,7	17,5
1966:	1934	1082	55,9	357	33,0	18,5
1967:	2002	1013	50,6	348	34,4	17,4
1968:	2060	993	48,2	307	30,9	14,9
1969:	2195	1144	52,2	305	26,6	13,9
1970:	2366	1045	44,2	330	31,6	13,9
1971:	2138	1007	47,2	295	29,3	13,8
1972:	1098	536	48,8	144	26,9	13,1
Total:	21053	10847	51,7	3322	30,6	15,8

Wir haben demnach in diesen 10,5 Jahren 138 Fälle eines Hepatocellulären Carcinoms gefunden (siehe Fortsetzung der Tabelle 4, Seite 11) bei einer Anzahl der Todesfälle von 21 053 und der Obduktionen von 10 847, also bei einer Sektionsrate von 51,7 %. Unter den seziierten Fällen waren 3 322 Malignome. Die Häufigkeit der Leberzell-Carcinome, bezogen auf die Anzahl der Sektionen (absolute Häufigkeit), beträgt somit 1,3 % (siehe umseitig) und bezogen auf die

Anzahl der Malignome 4,2 % (relative Häufigkeit). Das bedeutet gleichzeitig, daß bei 0,7 % der in diesen beiden Berliner Krankenhäusern festgestellten Todesfälle ein Leberzell-Carcinom und in 15,8 % Malignome verschiedener Art gefunden wurden.

Tabelle 4 (Fortsetzung)

Jahr	Leber- Carcinome	% der Malignome	% der Todes- fälle	% der Sektionen
1962:	6	2,3	0,35	0,7
1963:	9	3,4	0,50	1,1
1964:	11	2,9	0,60	0,9
1965:	10	3,1	0,50	0,9
1966:	9	2,5	0,50	0,8
1967:	11	3,2	0,50	0,9
1968:	14	4,6	0,70	1,4
1969:	15	4,9	0,70	1,3
1970:	21	6,4	0,90	2,0
1971:	17	5,8	0,80	1,7
1972:	15	10,4	0,70	2,8
Total:	138	4,2	0,70	1,3

Eine ansteigende Tendenz innerhalb dieser 10,5 Jahre zeigt sich in der Anzahl der registrierten Todesfälle, wobei die Anzahl der Sektionen jedoch annähernd gleich geblieben ist. Die Häufigkeit der Malignome, bezogen auf die Anzahl der Sektionen ist durchschnittlich konstant geblieben, bezogen auf die Zahl der Todesfälle eher geringer geworden. Besonders deutlich geht aus dieser Tabelle hervor eine Zunahme der absoluten wie der relativen Häufigkeit der Leberzell-Carcinome in den Jahren nach 1967 (siehe Tabelle 5). Während die relative Häufigkeit bis 1967 2,9 % und die absolute 0,9 % betrug, so war nach 1967 ein Anstieg auf 5,9 % und 1,8 %, also genau auf das Doppelte, zu verzeichnen.

Tabelle 5 :

Vergleiche der Carcinom-Häufigkeit zwischen den Jahren
1962 - 1967 und 1968 - 1972 :

Jahre	Sektionen	Malignome	Leber-Ca.	% der Malign.	% der Sekt.
1962- 1967	6122	1941	56	2,9	0,9
1968- 1972	4725	1381	82	5,9	1,8
1962- 1972	10847	3322	138	4,2	1,3

In der Relation entsprechen diese Werte etwa der von KÖHN beobachteten Entwicklung im Zeitraum von 24 Jahren (1930 - 1952), die absoluten Zahlen liegen jedoch bei uns wesentlich höher. Die an unserem Institut festgestellte prozentuale Häufigkeit der Malignome von 29-31 % liegt ebenfalls über den in der Literatur genannten Zahlen von 17-19 %. So sprechen z.B. WALTHER (1948), FISCHER (1939) von 17 %, WERNER (1953) von 19 % und KÖHN (1953) von 18,4 %. Es handelt sich bei unseren Beobachtungen sicherlich nicht um eine statistisch beweisbare, tatsächliche Zunahme der Malignome, sondern um ein durch Überalterung - besonders im Raum Berlin - bedingtes Phänomen.

b) Cirrhosebeteiligung:

Leber-Carcinom-Fälle, die als Komplikation einer Leber-Cirrhose aufgetreten waren, haben wir in 67,4 % gesehen; die übrigen 32,6 % unserer Fälle waren sämtlichst Carcinome ohne Cirrhosebeteiligung.

Aus der folgenden Aufstellung (Tabelle 6), die die Anzahl der Carcinome in den einzelnen Jahren aufzeigt, läßt sich eine gewisse Verschiebung zu Gunsten der Carcinom-Fälle ohne Cirrhose in den letzten Jahren ersehen. Über die Häufigkeit der auf dem Boden einer Lebercirrhose entstandenen Leber-Carcinome finden wir in der Literatur folgende Angaben, die sich jedoch stets auf die Gesamt-Leber-Carcinome beziehen: EGDEL (1901) 86 %, HERXHEIMER (1930) 82 %,

YAMANE (1919) 65 %, SMITH (1933) Phillippinen 39 %, BERMAN (1951) 63 %. Manche Autoren beziehen sich auch auf die Cirrhosehäufigkeit bei den rein Hepatocellulären Carcinomen und finden dabei meist höhere Zahlen wie z.B. EWING (1940) 80 %, TORLAND 86 %,YAMAGIWA (1911) 74,7 %, HERXHEIMER über 82 %, EGGEL 85,4 %, ZEITLHOFFER (1951) 90 %, KÖHN (1953) 80 %.

Tabelle 6 :

Carcinom-Fälle mit und ohne Cirrhose, bezogen auf 138 Fälle

Jahr	Prim.Leber-Carcinom mit Cirrhose		%	Prim.Leber-Carcinom ohne Cirrhose		%
1962	6		4,3	-		-
1963	8		5,8	1		0,7
1964	10		7,2	1		0,7
1965	9		6,5	1		0,7
1966	7		5,1	2		1,5
1967	10	50	7,2	89 %	1 6	0,7
1968	13		9,4	1		0,7
1969	10		7,2	5		3,6
1970	11		8,0	10		7,2
1971	5		3,6	12		8,7
1972 (1/2 J.)	4	43	2,9	52,5 %	11 39	8,0
Total	93		67,4	45		32,6

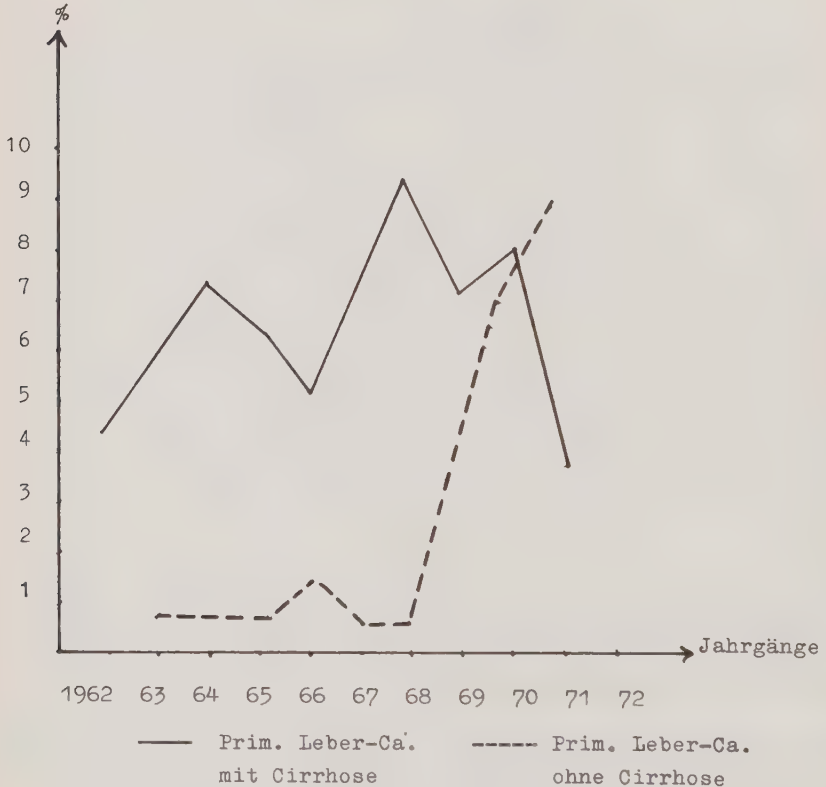
Während wir bei unseren Fällen bis 1967 eine Cirrhosebeteiligung von 89 % fanden, konnten wir von 1968 bis 1972 nur noch in 52,5 % eine Entstehung auf dem Boden einer Cirrhose nachweisen.

An den beiden umseitig aufgezeichneten Kurven sehen wir besonders deutlich die schon oben beschriebene Entwicklung: ab 1968 erkennen wir ein Ansteigen der Kurve für Carcinome ohne Cirrhose, während die andere eine langsam abfallende

Tendenz zeigt. Bei 1970 etwa treffen sich beide Kurven und zeigen dann eine größere Häufigkeit der Leberzell-Carcinome ohne Cirrhose.

Abbildung 1

Prozentuale Häufigkeit der Carcinome mit und ohne Cirrhose in den einzelnen Jahren:



c) Altersverteilung

Das Primäre Leberzell-Carcinom war bei unseren Fällen zwischen dem 40. und 90. Lebensjahr aufgetreten, Carcinome bei Kindern und Jugendlichen, wie in der Literatur häufiger beschrieben, sind bei uns nicht beobachtet worden, jedenfalls nicht in diesem Zeitraum. Die Altersstufe 70 bis 79 Jahre war bei unserer Studie mit 39,1 % am häufigsten betroffen, an zweiter Stelle stand die Altersgruppe 60 bis 69 Jahre mit 28,9 %, an dritter Stelle 50 bis 59 Jahre mit 16,7 %, an vierter Stelle 80 bis 89 Jahre mit 13,8 %, mit nur 1,5 % war die Gruppe 40 bis 49 Jahre beteiligt. Wie aus der folgenden Tabelle zu ersehen ist, liegt der Altersgipfel bei den Carcinom-Fällen mit Cirrhose für Frauen und Männer zwischen 70 und 80 Jahre; für Männer der Fälle ohne Cirrhose gilt die gleiche Altersverteilung, während Frauen dieser Carcinom-Gruppe einen früheren Altersgipfel, nämlich zwischen 60 und 70 Jahren zeigen (siehe Abbildung 2).

Tabelle 7 :

Altersverteilung der Leberzell-Carcinome, bezogen auf 138 Fälle

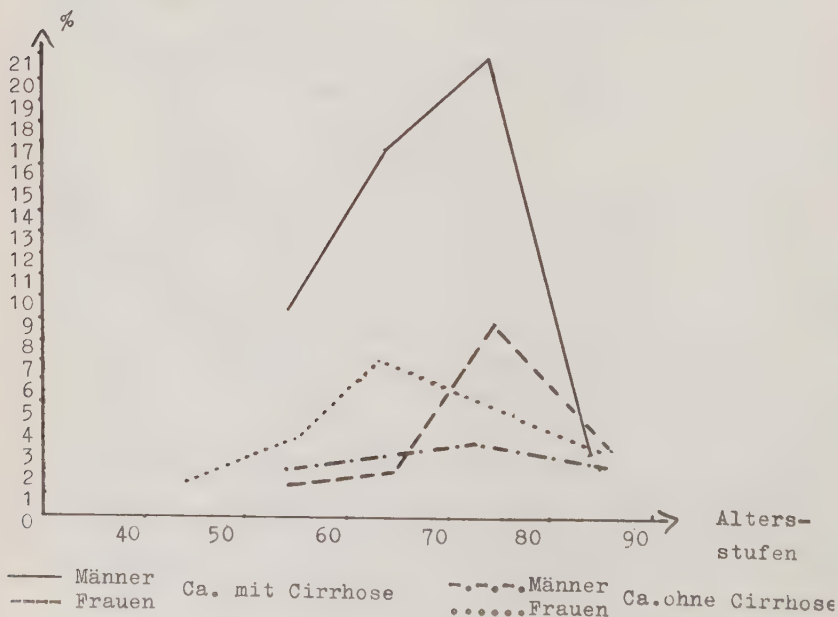
Altersstufen	Prim. Leber-Ca. mit Cirrhose				Prim. Leber-Ca. ohne Cirrhose				% aller Fälle
	% Männer		% Frauen		% Männer		% Frauen		
40 - 49 J.	-	-	-	-	-	-	1,5	2	1,5
50 - 59 J.	9,4	13	1,5	2	2,2	3	3,6	5	16,7
60 - 69 J.	16,7	23	2,2	3	2,9	4	7,2	10	28,9
70 - 79 J.	21,0	29	9,4	13	3,6	5	5,1	7	39,1
80 - 89 J.	2,9	4	4,3	6	2,9	4	3,6	5	13,8

Aus vergleichbarer Literatur über die Altersverteilung der Primären Leber-Carcinome erkennen wir, daß der bei uns beobachtete Altersgipfel höher liegt als im europäischen und amerikanischen Schrifttum nach 1930 beschrieben wird. Während z.B. nach EGGEL (1901) nur 43 % über 60 Jahre alt wurden und nach HERXHEIMER (1930) nur 31 %, waren es bei ZEITLHOFER (1951) über 51 % und bei KÖHN (1953) 67 %. In unserer Studie waren 82 % über 60 Jahre und nur 18 % zwischen 40 und 60 Jahre.

aus Ländern der stärksten Häufigkeit der Leber-Carcinome, wie z.B. Südost-Asien und Afrika, wird ein wesentlich niedrigeres mittleres Lebensalter angegeben. Nach HIGGINSON (1967) ist die Häufigkeit unter 40 Jahren z.B. in Mosambique 500 mal größer im Vergleich zu den USA, dagegen in Altersgruppen um 65 Jahre nur 2 mal größer. DAVID und PACK (1967) sprechen von einer bevorzugten Altersgruppe zwischen 30 und 50 Jahre bei den Chinesen und Afrikanern. STEINER (1959) gibt sogar ein mittleres Lebensalter von 36 Jahren an bei Bewohnern Französisch-West-Afrikas, während bei den Bantu-Negern nach BERMAN das bevorzugte Alter zwischen 20 und 40 Jahren liegt. VIRANUVATTI (1957) aus Thailand spricht von einem Carcinom-Befall besonders im Alter von 30 bis 59 Jahren. Ganz selten wurden in unseren Breiten allerdings ebenfalls Fälle in jüngeren Lebensjahren beobachtet (um 30 Jahre). Im Vorkommen der embryonalen Leber-Carcinome wurden bisher keine geographischen Unterschiede gefunden (HIGGINSON).

Abbildung 2:

Prozentuale Häufigkeit des Leberzell-Carcinoms in den einzelnen Altersstufen, bezogen auf beide Geschlechter.



d) Geschlechtsverteilung:

Tabelle 8:

Geschlechtsverteilung der Leberzell-Carcinome in den einzelnen Jahrgängen (bezogen auf 138 Fälle)

Jahrgänge	Prim.Leber-Ca. mit Cirrhose				Prim.Leber-Ca. ohne Cirrhose				% aller Fälle
	Männer	%	Frauen	%	Männer	%	Frauen	%	
1962:	5	3,6	1	0,7	-	-	-	-	4,3
1963:	6	4,3	2	1,5	-	-	1	0,7	6,5
1964:	9	6,5	1	0,7	-	-	1	0,7	8,0
1965:	6	4,3	3	2,2	-	-	1	0,7	7,2
1966:	6	4,3	1	0,7	-	-	2	1,5	6,5
1967:	7	5,1	3	2,2	1	0,7	-	-	8,0
1968:	10	7,2	3	2,2	1	0,7	-	-	10,1
1969:	7	5,1	3	2,2	3	2,2	2	1,5	10,9
1970:	6	4,3	5	3,6	3	2,2	7	5,1	15,2
1971:	4	2,9	1	0,7	4	2,9	8	5,8	12,3
1972:1/2J.	3	2,2	1	0,7	4	2,9	7	5,1	10,9

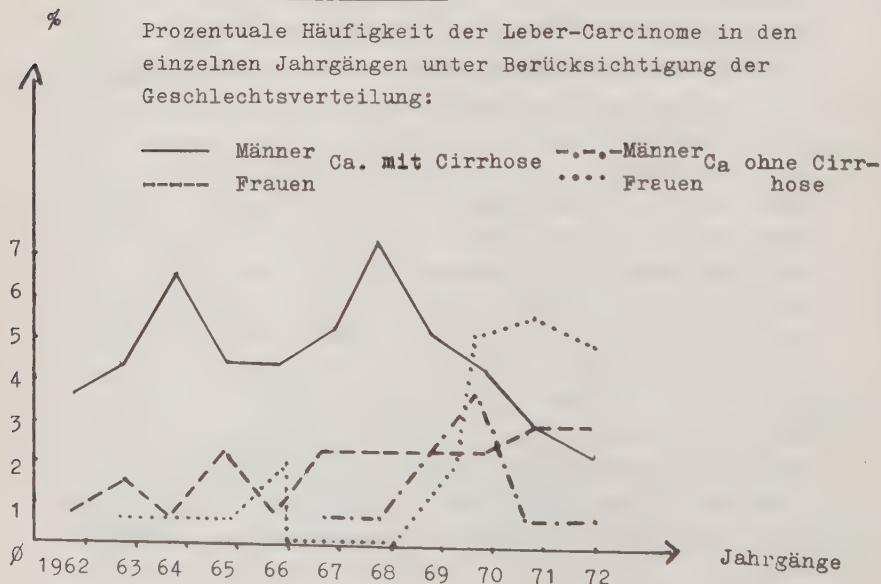
Bei den Leber-Carcinom-Fällen unseres Untersuchungsmaterials war das männliche Geschlecht mit 61,6 % häufiger befallen als das weibliche mit 38,4 %. Damit bestand, bezogen auf die Gesamtzahl, ein Verhältnis von Männern zu Frauen wie 1,6 : 1. Die Bevorzugung des männlichen Geschlechtes bezieht sich jedoch vorwiegend auf die Carcinom-Fälle, die auf dem Boden einer Cirrhose entstanden waren. Schlüsselt man das Material in Carcinom-Gruppen mit und ohne Cirrhose auf, so zeigt sich ein völlig anderes Verhältnis. Bei den Fällen mit Cirrhose ergibt sich über den Gesamt-Zeitraum von 10,5 Jahren eine Beteiligung der Männer von 74,2 % und der Frauen von 25,8 %, somit ein Verhältnis von 2,9 : 1. Die Fälle ohne Cirrhose zeigen eine umgekehrte, wenn auch nicht entsprechende, Beziehung, und zwar sind hier die Frauen mit 64,4 % und die Männer mit 35,6 %

beteiligt, woraus sich ein Verhältnis von 1,8 : 1 ergibt (siehe Tabelle 9). Allerdings läßt sich im Vergleich der aufeinander folgenden Jahre noch eine Verschiebung der Geschlechtsverteilung sehen, die parallel einer relativen Häufigkeitszunahme der Carcinome ohne Cirrhose einen zunehmend stärkeren Befall des weiblichen Geschlechtes deutlich macht. Das bedeutet, daß in den letzten 3,5 Jahren (1969 - 1972) die Geschlechtsverteilung der beiden Carcinom-Gruppen sich fast umgekehrt proportional verhält, das Verhältnis von Männern zu Frauen also bei den Fällen mit Cirrhose 2 : 1 und ohne Cirrhose 1 : 1,7 beträgt.

Tabelle 9:

Jahre	Prim. Leber-Ca. mit Cirrhose		Prim. Leber-Ca. ohne Cirrhose		bezogen auf 138 Ges.-Fälle		
	Männer %	Frauen %	Verhält- nis	Männer %	Frauen %	Verhält-Gesamt- nis Verhältn.	
1962-72	50	17,4	2,9 : 1	11,6	21	1 : 1,8 1,6 : 1	
1969-72			2 : 1			1 : 1,7 1 : 1	

Abbildung 3:



Tabell'e 10:

Vergleiche aus dem Schrifttum über die Beziehung des Primären Leber-Carcinoms zur Cirrhose und die Verteilung auf beide Geschlechter: (bezogen auf 138 Gesamt-Fälle)

Autoren	Prim.Leber-Ca. mit Cirrhose		Prim.Leber-Ca. ohne Cirrhose	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen
WALTHER	81 %	19 %	19 %	81 %
EGGEL	86 %	14 %	12,5%	87,5%
eigene Unters.	74,2%	25,8%	35,6%	64,4%
bezogen auf Gesamtzahl	50 %	17,4%	11,6%	21 %

Andere Autoren gehen meist nur auf eine Geschlechtsverteilung, bezogen auf die Gesamtzahl der Fälle ein und differenzieren hier nicht zwischen Leberzell-Carcinom mit oder ohne Cirrhose. Während wir also für das männliche Geschlecht eine Gesamthäufigkeit von 61,6 % beobachtet hatten, finden wir annähernd gleiche Aussagen in der neueren Literatur nach 1950. So fanden z.B. EDMONDSOW und STEINER (1954) ebenfalls 63 %, BLATCHFORD (1952) 56 %, ZEITLHOFER (1951) 79 %, KÖHN (1953) 57 %. Ältere Schriften geben meist höhere Werte an: z.B. JUNGHANNS (1929) 71,8 %, HERXHEIMER (1930) 70 %, Deutsches Komitee für Krebsforschung (1921/22) 68 %. Haben wir also in den letzten Jahren sehen können, daß in Europa und Amerika in zunehmendem Maße auch die Frau vom Primären Leberzell-Carcinom betroffen wird, berichten Autoren aus Ländern mit wesentlich größerer Häufigkeit dieser Erkrankung von einem Überwiegen des männlichen Geschlechtes. MUIR (1961) aus Singapur spricht von 93 %, VIRANUVATTI (1957) aus Thailand von 81 %, STEINER berichtet von einem Geschlechtsverhältnis von 5 : 1 (Männer : Frauen) in Französisch-West-Afrika und YAMANE aus Japan von 91 % der Erkrankung bei Männern. Aus Französisch-West-Afrika wird ebenfalls berichtet, daß ein Primäres Leber-Carcinom bei Männern häufiger

entstand in cirrhotischen Lebern, bei Frauen dagegen häufiger in nicht-cirrhotischen Lebern. Das würde auch den von uns gemachten Beobachtungen entsprechen.

e) Das makroskopische Bild des Primären Leberzell-Carcinoms:

Die meisten Autoren wie z.B. HERXHEIMER (Handbuch), YAMANE, HANOT, GILBERT, KÖHN sprechen von der häufigsten Lokalisation des Primären Leber-Carcinoms im rechten Leberlappen. Nicht selten allerdings wurde ein gleichmäßiger Befall aller Leberlappen beobachtet. In unserer Untersuchungsreihe war der rechte Leberlappen ausschließlich oder vorwiegend befallen in 42,7 %, eine gleichmäßige Verteilung der Tumor-Knoten auf die gesamte Leber fanden wir in 40 %, eine diffuse Tumor-Durchsetzung in 8 %, einen ausschließlichen oder vorwiegenden Befall des linken Leberlappens in 8,7 % und eine Tumorbildung im Lobus quadratus in 0,7 %.

Tabelle 11:

Lokalisation der einzelnen Tumor-Knoten innerhalb der Leber:
(jeweils bezogen auf 138 Gesamt-Fälle)

Lokalisation des Tu.	Prim. Leber-Ca. mit Cirrhose				Prim. Leber-Ca. ohne Cirrhose				% aller Fälle
	Männer %		Frauen %		Männer %		Frauen %		
ausschl.re. L.-Lappen	10	7,2	5	3,6	3	2,2	4	2,9	15,9
vorw. re. L.-Lappen	23	16,7	8	5,8	2	1,5	4	2,9	26,8
gleichmäßige Verteilung	23	16,7	8	5,8	9	6,5	15	8,7	40,0
ausschl. li. L.-Lappen	4	2,9	1	0,7	-	-	1	0,7	4,3
vorw. li. L.-Lappen	3	2,2	-	-	1	0,7	2	1,5	4,3
diffuse Durchsetzung	5	3,6	2	1,5	1	0,7	3	2,2	8,0
Lobus quadratus	1	0,7	-	-	-	-	-	-	0,7

An Hand der uns vorliegenden Sektionsprotokolle konnten wir annähernd oben beschriebenes Lokalisationsschema aufstellen. Daraus läßt sich ersehen, daß bezogen auf die Gesamtzahl der Fälle eine Tumor-Bildung mit Bevorzugung des rechten Leber-Lappens etwa gleich häufig beobachtet wurde wie eine gleichmäßige Verteilung auf die gesamte Leber. Bei der Unterscheidung der Fälle zwischen Carcinom mit und ohne Cirrhose fällt jedoch auf, daß die Primären Leber-Carcinome ohne Cirrhose eine gleichmäßige Verteilung bei der Ausbildung der Tumor-Knoten bevorzugen. Mit einer Zunahme der Carcinom-Entstehung in nicht cirrhotischen Lebern wurde entsprechend in den letzten drei Jahren häufiger eine gleichmäßige Tumor-Lokalisation bei unserem Sektionsgut beobachtet. BERMAN hatte sogar mit 60 % einen noch häufigeren gleichzeitigen Carcinom-Befall des rechten und linken Leber-Lappens gefunden, wobei der rechte Lappen nur in 38 % allein befallen war. Dagegen hatte KÖHN bei seinem Untersuchungsmaterial eine Tumor-Bildung im rechten Leber-Lappen bei 65 % und in beiden Lappen bei 25 % gesehen.

Die Größe der Tumor-Knoten reichte bei unseren Fällen von erbs- bis kindskopfgroß; sie entspricht somit den allgemein in der Literatur beschriebenen Größenvariationen.

HANOT und GILBERT (1888) hatten mit der Beschreibung der Wuchsform als erste eine makroskopische Einteilung des Primären Leber-Carcinoms vorgeschlagen. Nach anatomischen und klinischen Gesichtspunkten differenzierten sie zwischen drei Hauptgruppen: 1) Cancer nodulaire, 2) Cancer massif, 3) Cancer avec cirrhose. Da jedoch eine Cirrhose auch in den erstgenannten Formen gefunden wird, verließ man bald dieses Einteilungsschema und klassifizierte seitdem nach dem von EGCEL vorgeschlagenen in folgende drei Gruppen: 1) knotige Form, 2) massive Form, 3) diffuse Form. Bei der massiven Form findet sich ein sehr großer, unscharf begrenzter Tumor-Knoten mit weiteren metastatischen kleineren Knoten (HERXHEIMER). Die diffuse Form läßt sich manchmal nur histologisch von einer rein cirrhotischen Leber unterscheiden. Nach EGCEL ist die Unterscheidung zwischen der massiven und der diffusen Form nur als Intensitätsunterschied aufzufassen; häufiger gehen beide ineinander über, sodaß eine Trennung nicht mög-

lich ist.

Vergleichsweise haben wir eine entsprechende Einteilung vorgenommen, sofern das aus den uns vorliegenden Sektionsprotokollen überhaupt möglich war. Diese Einteilung hat jedoch keine große Bedeutung, da es zwischen allen Formen fließende Übergänge gibt. Auf jeden Fall läßt sich sagen, daß diese rein makroskopische Beurteilung des Primären Leber-Carcinoms keine Rückschlüsse auf die histologische Form zuläßt, obgleich manche Autoren (EDMONDSON) aus Farbe und Konsistenz der einzelnen Tumor-Knoten auf histologische Differenzierungsgrade geschlossen haben. Demnach sollen Gallengangs-Carcinome gegenüber den Leberzell-Carcinomen von härterer Konsistenz, die ausdifferenzierten hepatozellulären Carcinome gelblich-braun und die anaplastischen sowie die Gallengangs-Carcinome grau-weiß gefärbt sein. Diese Merkmale konnten wir weder bestätigen noch widerlegen, da die Beschreibung der Tumor-Bildung in unseren Sektionsberichten dafür nicht ausreichend war.

Tabelle 12:

Makroskopische Einteilung der Primären Leber-Carcinome
(bezogen auf 138 Gesamt-Fälle)

Form	Leber-Ca mit Cirrhose				Leber-Ca ohne Cirrhose				Ges. %
	Männer	%	Frauen	%	Männer	%	Frauen	%	
noduläre	57	41,3	18	13	10	7,2	18	13	74,6
massive	8	5,8	3	2,2	4	2,9	7	5,1	16,0
diffuse	4	2,9	3	2,2	2	1,5	4	2,9	9,4

Bei unserem Untersuchungsmaterial überwog die noduläre Form mit 74,6 %, während die massive Form mit 16 % und die diffuse mit 9,4 % relativ selten vorkamen. Eklatante Unterschiede bei beiden Carcinom-Formen sowie in Bezug auf beide Geschlechter konnten wir nicht feststellen; auch scheint das makroskopische Bild hinsichtlich Wuchsform sich in den letzten zehn Jahren nicht gewandelt zu haben. Eine von ZEITLHOFER beobachtete Häufigkeitszunahme der diffus-massiven Form seit 1900 konnten wir in den Jahren 1962 - 1972 nicht feststellen. Er und andere Autoren fanden am häufigsten die noduläre Form

so z.B. EGCEL (1901) in 65 %, BERMAN (1951) in 57 %, ZEITLHOFFER (1951) in 76 %, KÖHN (1955) in 70 % der Fälle. Die Häufigkeit der übrigen Formen bei unserer Untersuchung im Vergleich mit anderen Studien zeigt sich wie folgt:

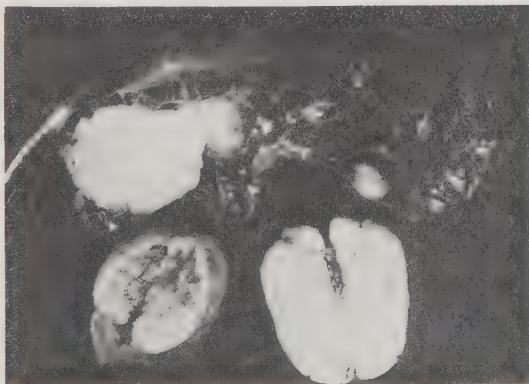
Tabelle 13:

Vergleich der bei uns aufgetretenen Carcinom-Formen mit den in der Literatur beschriebenen.

Form	eigene Untersuchung	EGCEL	HERXHEIMER
Noduläre Form	74,6 %	64,6 %	65 %
Massive Form	16,0 %	23 %	28 %
Diffuse Form	9,4 %	12,4 %	7 %

Die folgenden Abbildungen zeigen zwei Fälle eines Leberzell-Carcinoms, in einer nicht cirrhotischen Leber entstanden, mit typischer nodulärer Tumor-Form. Die Entstehung der Tumor-Knoten ist im ersten Fall (a) vorwiegend auf den linken Leberlappen beschränkt, während wir im zweiten Fall einen fast gleichmäßigen Befall beider großen Leber-Lappen fanden. Besonders eindrucksvoll ist bei (a) der massive metastatische Befall beider Nebennieren.

Abb. a)



a) Sektions-Nr. 283/1972: 55-jähriger Mann mit einem vorher nicht diagnostizierten Leberzell-Carcinom. Gut mannsfaust-großer, teils nekrotischer Tumor-Knoten im linken Leber-Lappen sowie ca pflaumengroßer im rechten Lappen. Gestautes Leberparenchym, keine Cirrhose. Nebennierenmetastasen (siehe Photo).

b) Sektions-Nr. 309/1972: 68-jährige Frau mit klinischem Verdacht auf Lebermetastasen bei Colon-Carcinom. Durch Sektion diagnostiziertes Leberzell-Carcinom mit Colon-, Lymphknoten- und Knochenmetastasen. Kirsch- bis faustgrosse Tumor-Knoten in beiden Leber-Lappen. Keine Cirrhose.

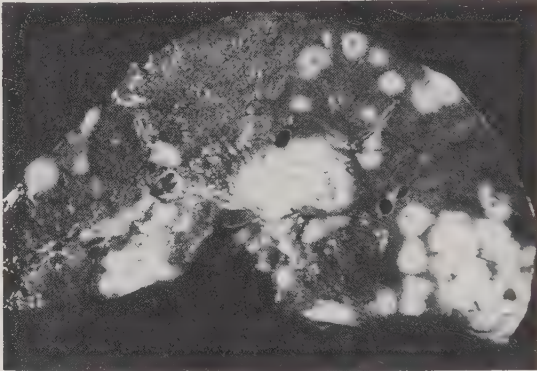


Abb.b)

Die meisten Autoren beschreiben eine deutliche Lebervergrößerung beim Primären Leberzell-Carcinom. EDMONDSON fand z.B. ein durchschnittliches Lebergewicht von 2000 - 3000 g. Dagegen spricht STEINER in seiner Untersuchung über das Leber-Carcinom in Französisch-West-Afrika von einem mittleren Lebergewicht von 3334 g, welches bei der Carcinom-Gruppe ohne Cirrhose 4170 g und bei der mit Cirrhose 2846 g ausmachte(diese Werte betreffen zu 98 % die rein hepatocellulären Carcinome). VIRANUVATTI stellte in seiner Untersuchungsreihe bei 94,4 % eine deutliche Lebervergrößerung fest. KÖHN errechnete ein durchschnittliches Gewicht von 2200 g, wobei in 60 % seiner Fälle das Gewicht über 2000 g lag und Maximalgewichte von 8050 g angegeben werden. In Einzelfällen wurden von verschiedenen Autoren sogar Maximalgewichte bis 9000 g beschrieben, dagegen scheint die Carcinom-Entstehung in atrophischen Lebern äußerst selten zu sein. Wir selbst fanden bei unseren Fällen in 58 % eine über 2000 g wiegende Leber; das Durchschnittsgewicht betrug 2180 g, das bei uns festgestellte Maximalgewicht 4565 g und das Minimalgewicht 1000 g. Bei 8,8 % war ein Leberzell-Carcinom in einer atrophischen Lebercirrhose entstanden, wobei das Lebergewicht zwischen 1000 g und 1200 g lag. Diese

Formen betrafen vorwiegend das männliche Geschlecht. Neben der Lebervergrößerung fanden wir sehr viel häufiger eine Milzvergrößerung, und zwar zu 80 % bei den Carcinomen mit Cirrhose. Bei 78 % unserer Fälle lag das Milzgewicht über 200 g, das maximale Milzgewicht betrug 820 g. Vergleichsweise hatten z.B. EGGEL bei 32 % seiner Fälle einen Milz-Tumor gefunden, HERXHEIMER bei 42 %, KÖHN bei 50 %, dagegen BERMAN bei 100 %.

Als weitere typische Merkmale der Primären Leber-Carcinome wurden beschrieben das Einwachsen des Tumors in die Gefäße (Pfortader, V.hepatica, V.Cava) mit Thrombenbildung, ein generalisierter Ikterus, Ascites, Durchbruch von Tumor-Knoten in die freie Bauchhöhle mit intraperitonealer Verblutung sowie die Neigung der Carcinom-Herde zu "nekrotischem Zerfall" (BERMAN). Eine Tumor-Thrombose mit überwiegender Entstehung in der Pfortader und weniger häufig in den Vv. hepaticae und in der V.Cava fanden wir bei 43 % unserer Fälle; davon betroffen waren in erster Linie die Carcinome mit Cirrhose. Ein derartiges Einwachsen des Tumors in die Gefäße fand z.B. EDMONDSON bei einem Drittel seiner Fälle aus dem Los Angeles County Hospital. Häufiger, nämlich bei 50 %, wurde dieses Phänomen von HIGGINSON beobachtet, von V.HEUKELOM bei 66 %, von KÖHN bei 60 %. In den meisten Fällen wurde ein Tumor-Einbruch in die Pfortader beschrieben. EDMONDSON erklärt diesen retrograden Wachstumstyp durch die Obstruktion von efferenten Blutgefäßen in cirrhotisch veränderten Lebern. Allerdings können solche Tumor-Thrombosen, wenn auch seltener, bei nicht-cirrhotischen Lebern entstehen. Hieraus sowie aus der arterio-venösen Shunt-Bildung infolge überwiegender Versorgung der Leber-Carcinome durch die A.hepatica (EDMONDSON, VIRANUVATTI) erklärt sich auch die bei beiden Carcinom-Formen beobachtete portale Hypertension. Wir selbst fanden neben einer Splenomegalie bei 78 % (s.o.) einen Ascites bei 49 % und Ösophagusvarizen bei 36 % (diese allerdings nur bei cirrhotischen Lebern) unserer Fälle. Ein bei einem Leber-Carcinom aufgetretener Ascites begründet sich aber sicher nicht immer rein hämodynamisch. Vergleichsweise hatte EGGEL bei 58 % seiner Fälle einen Ascites beobachtet, HERXHEIMER bei 70 %, BERMAN bei 55 %, YAMANE bei 70 %, KÖHN bei 51 %.

Einen generalisierten Ikterus oder einen Sklerenikterus fanden wir bei 43 % unseres Untersuchungsmaterials. HIGGINSON dagegen spricht von 34 %, EGDEL von 61 % und andere Autoren von 40 bis 50 %.

In zahlreichen Schriften finden wir Berichte über die allgemein sehr seltenen intraperitonealen Verblutungen infolge nekrotischen Zerfalls von Tumor-Herden an der Leberoberfläche mit Einbruch in Gefäße, begünstigt durch Gefäßreichtum der Carcinome. Wir selbst fanden bei 3,6 % der Carcinome als Todesursache eine Verblutung in die freie Bauchhöhle. Ein weiteres, wenn gleich auch nicht unbedingt typisches Merkmal, das uns bei 25 % unserer Carcinom-Fälle auffiel, waren Gallensteine. Diese sind jedoch auch bei anderen Erkrankungen so häufig, daß sie für die Leber-Carcinom-Entstehung ursächlich bestimmt nicht infrage kommen. So wird z.B. aus Gebieten größter Leber-Carcinom-Häufigkeit wie Afrika von der Cholelithiasis als einer besonders seltenen Erkrankung gesprochen.

f) Häufigkeit und Art der Metastasenbildung:

Eine extrahepatische Metastasierung konnten wir in 65 % unserer Fälle beobachten, und zwar in 39 % bei den Carcinomen mit Cirrhose und in 26 % bei denen ohne Cirrhose. Danach beträgt das Verhältnis der Metastasenhäufigkeit zur Anzahl der Carcinome bei den Fällen ohne Cirrhose wie 1 : 1,25 (d.h. auf 1,25 Carcinom-Fälle kommt ein Fall mit Metastasierung; siehe Tabelle 14) und bei den Fällen mit Cirrhose wie 1,0 : 1,7. Das bedeutet, daß beim Carcinom ohne Cirrhose die Ausbildung von Metastasen häufiger erfolgte als bei den übrigen. Somit haben wir infolge eines bei uns beobachteten Anstieges der Leber-Carcinom-Häufigkeit, insbesondere der Carcinome ohne Cirrhose, auch eine Zunahme der Metastasenhäufigkeit beobachtet. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß wir bei Frauen häufiger eine Metastasenbildung gesehen haben als vergleichsweise bei Männern, bezogen auf beide Carcinom-Gruppen. Inwieweit das mit der Verlaufsdauer der Erkrankung zusammenhängt, läßt sich nicht mit Sicherheit sagen.

Tabelle 14:

Verhältnis der Metastasenhäufigkeit zur Anzahl der Carcinome

Jahrgang	Prim. Leber-Ca mit Cirrhose				Leber-Ca ohne Cirrhose			
	Männer		Frauen		Männer		Frauen	
Verhältn.	Ca:Metast.		Ca:Metast.		Ca:Metast.		Ca:Metast.	
1962:	5	4	1	1	-	-	-	-
1963:	6	3	2	-	-	-	1	-
1964:	9	6	1	1	-	-	1	-
1965:	6	4	3	2	-	-	1	1
1966:	6	2	1	-	-	-	2	2
1967:	7	4	3	2	1	-	-	-
1968:	10	4	3	1	1	-	-	-
1969:	7	4	3	2	3	1	2	2
1970:	6	3	5	4	3	3	7	7
1971:	4	3	1	1	4	4	8	6
1972:	3	1	1	1	4	4	7	6
	69 : 38		24 : 15		16 : 12		29 : 24	
	1,8 : 1		1,6 : 1		1,3 : 1		1,2 : 1	
	1,7 : 1				1,25 : 1			

Im Schrifttum wird die Metastasenhäufigkeit des Primären Leber-Carcinoms meist mit über 50 % angegeben; so berichtete EGCEL (1901) von 62 %, WALTHER (1948) von 54 %, BLATCHFORD (1952) von 69 %, FISCHER (1951) von 100 %, KÖHN (1955) von 75 %, VIRANUVATTI (1957) dagegen nur von 42 %. Von den befallenen Organen steht nach Beobachtungen vieler Autoren an erster Stelle die Lunge, entsprechend dem von WALTHER bezeichneten "Lebertyp". Häufig betroffen sind ebenfalls das Knochensystem, die serösen Häute sowie Nieren, Nebennieren, Pankreas. Neben der hämatogenen Aussaat wird ebenso häufig die lymphogene und die kontinuierliche Ausbreitung genannt. Diese drei Formen ließen sich allerdings bei unseren

Fällen nicht streng voneinander trennen. Am häufigsten beobachteten wir die gleichzeitig hämatogene und lymphogene Metastasierung (in 47 von 89 Metastase-Fällen = 47 %), an zweiter Stelle mit 13,7 % stand die rein lymphogene Aussaat, fast gleich häufig mit 14,6 % die rein hämatogene; in 11,2 % waren alle drei Ausbreitungsformen vertreten, in 6,7 % eine rein kontinuierliche und in 4,5 % eine kontinuierliche Ausbreitung kombiniert mit lymphogener Aussaat. Die hämatogene Metastasierung verteilt sich prozentual auf folgende Organe: Lunge 16 %, Knochensystem 15,5 %, Peritoneum 11 %, Nebennieren 11,5 %, Nieren 4,9 %, Gallenblase 4,9 %, Lwerbrell 5,7 %, Pankreas 4,2 %, Pericard 3,5 %, Haut 3,5 %, Magen 2,5 %, Colon 2,5 %, Milz 2,1 %, Gehirn 2,1 %, Schilddrüse 2,1 %, Oesophagus 1,4 %, Epicard 1,4 %, Hypophyse 0,7 %. Durch lymphogene Metastasierung wurden folgende Lymphknoten befallen: paraaortale 27 %, parapankreatische 23,6 %, Leber-Hilus-Lymphknoten 17,4 %, paratracheale 10,4 %, claviculäre 9,7 %, iliacale 6,3 %, peribronchitische 3,5 %, axilläre 2,1 %.

Betrachten wir die hämatogene Metastasenbildung im Zeitraum der letzten 10 Jahre, so wird bei unseren Fällen deutlich, daß mit der Zunahme der Leber-Carcinomhäufigkeit, besonders in den letzten drei Jahren, es zu einem gesteigerten Auftreten von Knochenmetastasen gekommen ist mit überwiegendem Befall der Wirbelsäule. In den meisten Fällen betraf das die Leber-Carcinome ohne Cirrhose. Außerdem beobachteten wir in diesem Zeitraum einen häufigeren Befall des Peritoneum, allerdings z.T. per continuitatem. Erstmalig sahen wir in den letzten 3 - 4 Jahren Metastasen in folgenden Organen: Nieren (7 Fälle), Milz (3 Fälle), Pankreas (3 Fälle), Gehirn (3 Fälle), Schilddrüse (3 Fälle), Haut (3 Fälle, davon 2 Fälle im Bereich der Mamma).

Hier sind einige besonders eindrucksvolle Beispiele von Metastasenbildung beim Primären Leberzell-Carcinom:

1) Bei einer 54-jährigen Patientin mit einem zuvor histologisch gesicherten Leberzell-Carcinom wurde ca 1 Monat anterior ein Mamma-Tumor getastet und der Verdacht auf ein gleichzeitig bestehendes Mamma-Carcinom geändert. Der Tumor erwies sich histologisch als Metastase eines hepatocellulären Carcinoms.

2) Bei einer 65-jährigen Patientin fand sich ein etwa apfelgroßer, durch die Haut exulcerierter Knoten im Bereich der linken Mamma, der zwei Monate ante finem aufgetreten war. Die Leber war derb, höckerig und vergrößert palpabel. Es bestand der Verdacht auf ein Mamma-Carcinom mit Lebermetastasen. Der Mamma-Tumor erwies sich auch hier histologisch als Metastase eines hepatocellulären Carcinoms.

3) Bei einer 56-jährigen Frau bestand klinisch der Verdacht auf einen Nebennieren-Tumor. Bei der Sektion zeigten sich multiple osteolytische Metastasen eines Leberzell-Carcinoms, so auch unter anderem im Schädelbereich, besonders im Os sphenoidale mit Zerstörung desselben, Einbruch in die Hypophyse und Metastasensetzung in der Hypophyse selbst. Die Leber selbst war klinisch nicht vergrößert palpabel, auch die Knochenmetastasen waren nicht vorher diagnostiziert worden.

g) Das Histologische Bild des Primären Leberzell-Carcinoms:

Folgende für das Primäre Leberzell-Carcinom typische histologische Kriterien werden in der Literatur (EDMONDSON) beschrieben: Für die stark ausdifferenzierten Formen ist das wichtigste Merkmal die Anordnung der Zellen in Zellsträngen, das sogenannte trabeculäre Wachstum, ein meist eosinophiles Cytoplasma sowie ein auffallend großer Kern und deutlich sichtbare Nucleoli, welche häufig bei stark undifferenzierten Formen das einzige typische Merkmal darstellen. Die trabeculären Zellanordnungen können aus nur wenigen Einzelzellen oder sogar aus 20-30 Zellen gebildet werden (EDMONDSON). Für das Leberzell-Carcinom ist weiterhin typisch die Bildung von Acini unterschiedlicher Größe. Diese Strukturen können wie beim adenomatösen Typ überwiegen oder neben den trabeculären oder anaplastischen Formationen vorkommen. Nach MASSON werden drei histologische Gruppen unterschieden: 1) trabeculärer Typ, 2) adenomatöser Typ, 3) anaplastischer Typ.

Wir haben uns im wesentlichen an diese Einteilung gehalten, allerdings darüber hinaus noch zwei weitere Gruppen gebildet wegen der Schwierigkeit, die z.T. gleichzeitig vorkommenden Strukturen einzuordnen. In der 4. Gruppe erfassen wir die Fälle, die eine auffallende zelluläre Polymorphie auf-

weisen und Trabekel oder Acini nur ganz vereinzelt zeigen; die 5. Gruppe umfaßt alle drei Typen. Dem anaplastischen Typ ordnen wir die Carcinome zu, die einen trabeculären Aufbau kaum noch erkennen lassen und eine ausgesprochene Kern-dichte, deutliche Kernpolymorphie, erheblichen Cytoplasma-verlust und z.T. Ähnlichkeit mit Rundzell- oder Spindelzell-Sarcomen aufweisen. Der adenomatöse Typ wird allgemein als Variationsform des trabeculär wachsenden Leberzell-Carcinoms gehalten. Z.B. YAMAGIWA und KIKI erkennen darin eine Nach-ahmung von Gallengängen. Einige Autoren (HERXHEIMER, 1902) zählten dieses histologische Erscheinungsbild sogar zu den cholangiocellulären Carcinomen, während OPIE (1944) diese Variationsform als "Adenohepatom" bezeichnet. Im Vergleich zum cholangiocellulären Carcinom, welches selbständige glanduläre Gebilde (ALBERTINI) aufweist, zeigen die adenomatösen Strukturen des hepatocellulären Carcinoms meist Zusammen-hänge mit den trabeculären Strukturen, stellen also "adenoma-töse Trabekel" dar.

Tabelle 15:

Prozentuale Anteile der einzelnen histologischen Typen:
(bezogen auf 138 Gesamt-Fälle)

Histolog. Typen	Leber-Ca mit Cirrhose				Leber-Ca ohne Cirrhose				% aller Fälle	
	Männer	%	Frauen	%	Männer	%	Frauen	%		
vorwieg.trabe- culärer Typ	38	27,5	12	8,7	8	5,8	13	9,4	51,5	
vorwieg.adeno- matöser Typ	8	5,8	1	0,7	3	2,2	8	5,8	14,5	
anaplast.klein- zelliger Typ	13	9,4	6	4,3	3	2,2	5	3,6	19,6	
zelluläre Polymorphie	9	6,5	3	2,2	-	-	2	1,5	10,2	
alle drei Typen	1	0,7	2	1,5	2	1,5	1	0,7	4,3	

Am häufigsten, mit 51,5 %, war bei unseren Fällen der tra-be-culäre oder überwiegend trabeculäre Typ vertreten, der bei

beiden Carcinom-Formen, bezogen auf deren Gesamtzahl, etwa gleich häufig vorkam. EDMONDSON vertritt die Meinung, daß das trabeculäre Muster besonders ausgeprägt ist bei den Carcinomen, die auf dem Boden einer Cirrhose entstanden sind. Diese Beobachtungen können wir bestätigen. Dagegen haben wir relativ häufiger die Bildung von adenomatösen Strukturen bei den Carcinomen ohne Cirrhose gesehen; von den insgesamt 20 Fällen (14,5 %) des adenomatösen oder vorwiegend adenomatösen Typs betrafen 9 die Carcinome mit Cirrhose (9 von 93 Fällen) und 11 die Carcinome ohne Cirrhose (11 von 45 Fällen). Neben dem trabeculären Typ stehen an zweiter Stelle die kleinzelligen anaplastischen und die polymorphen anaplastischen Typen mit insgesamt 30 %; beide Formen beobachteten wir häufiger bei den Carcinomen mit Cirrhose (31 von 93 Fällen) im Vergleich zu denen ohne Cirrhose (10 von 45 Fällen). Betrachten wir das histologische Bild der 138 Fälle in den letzten 10,5 Jahren, so können wir entsprechend einer Häufigkeitszunahme der Carcinom-Formen ohne Cirrhose in den letzten 3-4 Jahren auch von einer gewissen Häufung des Leberzell-Carcinoms vom adenomatösen Typ sprechen, neben dem noch immer häufiger vorkommenden trabeculären Typ. Nach der WALTHER'schen Statistik soll das Carcinoma adenomatosum und semiadenomatosum den höchsten Malignitätsgrad haben (Malignitätsgrad 6,5) und damit noch über dem der Gallengangs-Carcinome liegen.

Die folgenden Abbildungen zeigen Beispiele für die Vielfalt des histologischen Bildes des Primären Leberzell-Carcinoms: 1:a,b,c stellen typische Strukturen für das trabeculäre und das adenomatöse Leberzell-Carcinom dar.

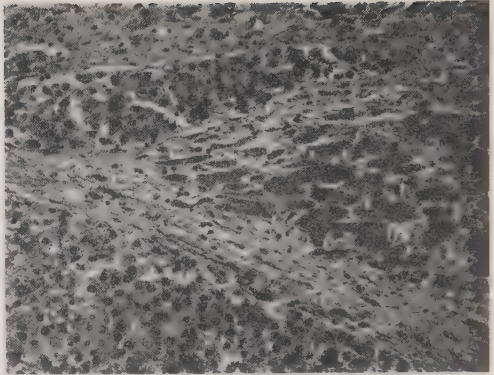
2:a,b,c stellen den anaplastischen Typ mit seinen Variationsmöglichkeiten dar.

Die Abbildungen sind Photos von HE-gefärbten Schnitten aus den Jahrgängen 1964 - 1970. Der Abbildungsmaßstab beträgt bei 1:a, c und 2:a,b,c jeweils 64 : 1 (16x3,2x1,25), bei 1:b 25 : 1 (6,3x3,2x1,25).

1:a) S. Nr. 688/70

77-jährige Frau.

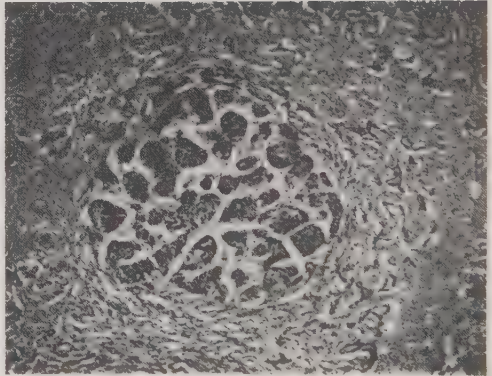
Trabeculärer Typ eines in einer cirrhotischen Leber entstandenen Leberzell-Carcinoms. Neben Bindegewebs-Sep-ten und noch erhaltenen Leberzellbalken hoch ausdifferenzierte, trabeculär gewachsene Tumorzellen, ähnlich einem Leberzell-Adenom.



1:b) S. Nr. 265/68

69-jähriger Mann.

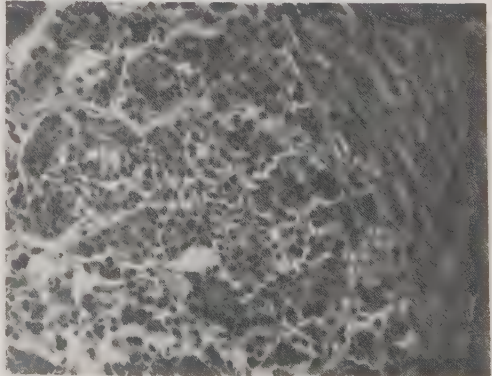
Teils adenomatös, teils trabeculär gewachsenes Leberzell-Carcinom in einer cirrhotischen Leber. Tumor-Komplex in Regenerat-Form, umgeben von massiven Bindegewebssträngen mit zahlreichen Pseudogallen- gängen.



1:c) S. Nr. 614/70

75-jähriger Mann.

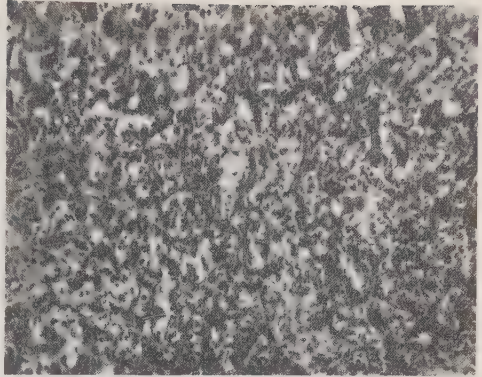
Partiell adenomatöser Typ eines Leberzell-Carcinoms in einer nicht cirrhotischen Leber entstanden. Neben den am Rande teilweise komprimierten normalen Leberzellen adenomatöse und vereinzelt trabeculäre Strukturen.



2:a) S.Nr. 703/64

75-jähriger Mann

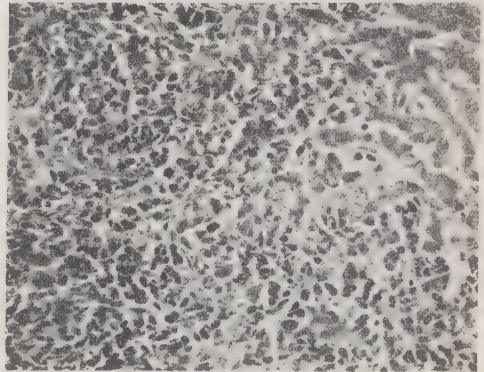
Anaplastisches Leberzell-Carcinom mit fast spindelzell-ähnlichen Tumor-Zellen, in einer cirrhotischen Leber entstanden, erkennbar an vereinzelten leberzell-ähnlichen, großkernigen Tumor-Zellen.



2:b) S.Nr. 627/70

82-jährige Frau

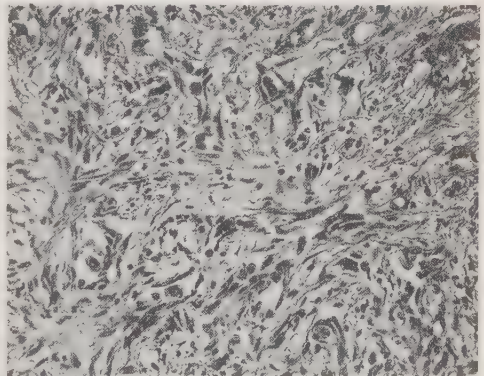
Anaplastisches Leberzell-Carcinom mit rundzell-ähnlichen Tumor-Zellen, in einer nicht cirrhotischen Leber entstanden. Z.T. noch erhaltene Leberzell-Balken erkennbar.



2:c) S.Nr. 765/67

77-jährige Frau

Anaplastisches Leberzell-Carcinom mit starker Zellpolymorphie, in einer cirrhotischen Leber entstanden. Zellnester von stark polymorphen Zellen innerhalb von Bindegewebe.



Neben den beschriebenen zahlreichen Variationsmöglichkeiten des histologischen Bildes wollen wir weitere Kriterien erwähnen, die für das Primäre Leberzell-Carcinom typisch sind. Besonders eindrucksvoll ist die von vielen Autoren beschriebene Fähigkeit der neoplastischen Leberzellen, die Funktion von Leberzellen zu übernehmen und Galle zu produzieren. Wir selbst fanden dieses Phänomen der Gallesekretion in Tumor-Zellen bei 7,2 % (10 von 138 Fällen) und konnten in 2 Fällen sogar eine Galleproduktion in Metastasen beobachten. Weiterhin ist typisch die Neigung zu nekrotischem Zerfall und zur Hämorrhagie. Bei 40 % unserer Fälle fanden sich ausgedehnte Nekrosen, zum größten Teil schon makroskopisch sichtbar, relativ häufig vorkommend bei den Carcinomen ohne Cirrhose. In 18 % sahen wir Blutungen in Tumor-Knoten, sofern diese in den uns vorliegenden Sektionsprotokollen ausreichend beschrieben worden waren. Betrachten wir die Cirrhoseformen der auf dem Boden einer Praecancerose entstandenen Carcinome, stellen wir fest, daß von den 93 Fällen 91 als Komplikation einer posthepatitischen Cirrhose und 2 Fälle als Komplikation einer biliären Cirrhose entstanden waren. Bei 40 % der Cirrhosefälle zeigte sich eine noch granulierende Hepatitis. Eine hypertrophe Cirrhoseform fanden wir in 25 %, eine atrophische in 9 %. Bei den übrigen Fällen war die Leber nicht wesentlich vergrößert, oder die Volumenzunahme war durch Tumor-Wachstum bedingt und nicht durch vermehrte Bindegewebsentwicklung hervorgerufen. Nach HERXHEIMER kann aus jeder Form der Cirrhose ein Leberzell-Carcinom entstehen, am häufigsten hatte er jedoch eine maligne Entartung bei der sogenannten Laennec'schen Cirrhose beobachtet. Verschiedene Autoren heben eine Neigung zur Malignität besonders bei der Pigmentcirrhose hervor; so fand MILLS (1924) in 17,6 % und WILLIS (1941) in 43 % eine Carcinom-Entstehung in einer Pigmentcirrhose. Wir selbst fanden in keinem Fall eine Pigmentcirrhose, können diese Beobachtung also nicht bestätigen. Selbst in einer Stauungsleber wurde schon ein Leber-Carcinom gefunden (KIKI, 1929). Die am häufigsten, besonders von den Amerikanern vertretene Meinung ist, daß Leberzell-Carcinome nur bei der posthepatitischen und der postnekrotischen, nicht aber bei der portalen Cirrhose vorkommen. MIYAI und RUEBNER (Chicago, 1963) dagegen hatten auch bei 4 % ihrer Fälle eine

portale Cirrhose gesehen. Insgesamt wurde bei der cirrhotischen Leber eine Carcinom-Häufigkeit von 3,5 % in europäischen und amerikanischen Statistiken und bis zu 50 % in afrikanischen Studien gefunden; hierbei wurden besonders die Bantus hervorgehoben (MURAY, 1961).

h) Das klinische Bild des Primären Leberzell-Carcinoms:

Um mögliche Ursachen für die Entstehung der Primären Leber-Carcinome herauszufinden, wie z.B. familiäre Belastung, Vorschädigung der Leber oder sonstige Umwelteinflüsse (Beruf, Nahrung, Umweltverschmutzung), war es erforderlich, die Krankengeschichten der 138 obduzierten Fälle zu studieren. Unter Berücksichtigung der Familien-, Berufs-, Eigen- und Jetzigen Anamnese sowie der einzelnen Symptome und Befunde bei der Aufnahme und schließlich der diagnostischen Möglichkeiten während des stationären Aufenthaltes lassen sich folgende Aussagen machen: Von den 138 Fällen waren bei 15 Fällen (11 %) die Krankengeschichten nicht vorhanden (bei 6 Fällen) oder für unsere Auswertung nicht vollständig genug (bei 9 Fällen), d.h. daß einige Patienten nur kurzfristig etwa 1 bis 3 Tage bis zum Tode in stationärer Behandlung waren, und keine weiteren Angaben über die Vorgeschichte gemacht werden konnten. Aus den Familienanamnesen geht hervor, daß bei 9 % unserer Carcinom-Fälle, bezogen auf 123 Fälle, jeweils ein Elternteil oder Geschwister an einem Neoplasma erkrankt oder gestorben waren; hierbei handelte es sich hauptsächlich um Carcinome des Gastro-Intestinal-Traktes mit besonderer Bevorzugung des Magens. Aus der Eigenanamnese der an Leberzell-Carcinom Erkrankten zeichnete sich eine gewisse Häufung verschiedener durchgemachter oder noch bestehender Krankheiten ab. Umseitig in Tabelle 16 werden diese noch einmal zusammengefaßt mit prozentualen Angaben, jeweils bezogen auf 123 Fälle. Ein bei 19,7 % anamnestisch bekannter Ikterus lag mindestens 6 Jahre und maximal 20 Jahre zurück. Bei den Carcinomen mit Cirrhose wurde häufiger in der Vorgeschichte ein Ikterus gefunden als bei der anderen Carcinom-Gruppe; auch war der Zeitraum bis zum Tode meist größer. Ob es sich bei dem Ikterus jeweils um eine Hepatitis epidemica oder eine Serumhepatitis gehandelt hat, läßt sich nicht mit Sicherheit sagen. Sicher-

lich war dieser in einigen Fällen auch mechanisch bedingt durch Cholelithiasis; denn bei 20,4 % ist anamnestisch eine Cholecystopathie bekannt, bestehend aus Cholecystitis, Cholelithiasis oder beiden Erkrankungsformen gemeinsam. Allgemein war das weibliche Geschlecht von der Cholecystopathie am häufigsten betroffen, und zwar besonders die Carcinom-Gruppe ohne Cirrhose. In einigen Fällen reichte die Anamnese 15 bis 35 Jahre zurück.

Tabelle 16:

Prozentuale Häufigkeit verschiedener Vorerkrankungen in Bezug auf beide Carcinom-Formen sowie die Geschlechtsverteilung.

Eigen-Anamnese	Leberzell-Ca. mit Cirrhose		Leberzell-Ca. ohne Cirrhose		% aller Fälle (123)
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	
Ikterus	9,8 %	4,9 %	3,3 %	1,7 %	19,7 %
Cholecystopathie	4,9 %	4,1 %	0,8 %	10,6 %	20,4 %
Magen-Anamnese Ulcerata o. Gastritis	6,5 %	2,4 %	3,3 %	2,4 %	14,6 %
Zustand nach Billroth II	3,3 %	1,7 %	-	-	5,0 %
Diabetes mellitus	4,9 %	2,4 %	1,7 %	2,4 %	11,4 %
andere Malignome	-	1,7 %	-	3,3 %	5,0 %
Lues	4,9 %	0,8 %	-	-	5,7 %
Malaria	2,4 %	-	-	-	2,4 %

Relativ häufig mit 14,6 % war auch eine Magen-anamnese, wobei es sich meistens um Ulcera ventriculi oder duodeni, seltener um eine chronische Gastritis handelte. Bei insgesamt 5 % war der Magen nach Billroth II reseziert worden; das betraf in

unserer Studie nur die Carcinom-Fälle mit Cirrhose. Sicherlich nicht unbedeutend war eine Häufigkeit eines Diabetes mellitus von 11,4 %; hierbei waren beide Carcinom-Gruppen etwa gleichermaßen befallen. Neben dem Primären Leberzell-Carcinom waren bei 5 % Zweit-Malignome anamnestisch bekannt, die sich bei der Obduktion nur noch in einigen Fällen nachweisen ließen. Dafür wurden andere zusätzlich bestehende Carcinome aufgedeckt, die dann eine Häufigkeit der Zweit-Carcinome von insgesamt 5,8 % ausmachten. Hierbei handelte es sich beim weiblichen Geschlecht hauptsächlich um Mamma-, Ovarial- und Uterus-Carcinome, beim männlichen Geschlecht um Magen- und Colon-Carcinome, in einem Fall um ein Larynx-Carcinom. Bei 5,7 % aller Leber-Carcinome mit Cirrhose ist in der Anamnese eine Lues bekannt, die in 2/3 der Fälle mit Salvarsan-Kuren therapiert worden war. In 2,4 % der männlichen Fälle mit Cirrhose wurde im Krieg eine Malaria durchgemacht. Das waren insgesamt die Erkrankungen, die sich aus der Vorgeschichte der einzelnen Patienten ergaben und für eine eventuelle Vorschädigung der Leber verantwortlich zu machen sind, auf deren Boden sich dann das Primäre Leberzell-Carcinom entwickelt haben könnte.

Aus der Allgemein-Anamnese ist am bedeutsamsten sicherlich der Faktor des chronischen Alkoholabusus. Bei 17 %, und zwar fast ausschließlich bei den männlichen Cirrhose-Fällen, war eine Alkoholanamnese bekannt. Tatsächlich war dieser Prozentsatz sicherlich sehr viel höher.

Von einer sicheren Leberanamnese können wir in 48,5 % unserer Fälle sprechen. Hiermit meinen wir die Fälle, die ganz sicher irgendwann einen Ikterus durchgemacht haben oder an einer Cholecystopathie gelitten haben, sowie diejenigen, bei denen zuvor schon einmal pathologische Leberwerte festgestellt worden waren. Bei 13,8 % war es unsicher, ob eine Leberanamnese vorgelegen hat. In diesen Fällen sprachen nur einige Symptome, jedoch keine gesicherten Befunde für das Vorliegen einer Lebererkrankung. In 37,7 % unserer Fälle war keine Leberanamnese vorhanden.

Über die Dauer der Leberanamnese läßt sich sagen, daß nur in einem Fall der Zeitraum bis zum Tode 1/2 Jahr betrug, daß aber in 24 % (bezogen auf 67 Fälle mit gesicherter Leberanam-

nese) der Zeitabschnitt zwischen erstmaliger Leberschädigung und dem Tode 1 bis 2 Jahre, in 28 % 2 bis 6 Jahre, in 24 % 6 bis 10 Jahre und in 22 % über 10 Jahre betrug. Bei den Cirrhose-Carcinomen war es in 32 % häufiger rezidivierend zu einer Dekompensation der Lebercirrhose gekommen. In 35 % der infolge einer Cirrhose entstandenen Carcinome war die Cirrhose zuvor durch Punktion histologisch gesichert. Von den 138 Leberzell-Carcinomen waren insgesamt nur 12 (=8,7 %) vorher histologisch gesichert, und zwar direkt durch Leberpunktion oder durch Ascitespunktion bei Peritonealcarcinose.

Will man den Zeitpunkt der Carcinom-Entstehung bestimmen, so kann man sich nur an das Auftreten einzelner für das Malignom sprechender Symptome halten, die jedoch mit Sicherheit wesentlich später als die eigentliche Tumor-Entstehung auftreten. Bei 9 % unserer Fälle war überhaupt kein symptomatischer Anhalt für ein Tumor-Geschehen, abgesehen von einigen relativ unspezifischen Laborwerten. In 10 % waren Symptome vorhanden, die zwar für das Vorliegen eines Malignoms, jedoch nicht speziell eines Leberzell-Carcinoms sprachen, und bei 81 % (112 Fälle) ließen die Symptome in Verbindung mit dem Palpationsbefund an ein Leberzell-Carcinom oder viel häufiger noch an eine Metastasenleber denken. Der Beginn der Carcinom-Symptome bei diesen 112 Fällen lag in 53,5 % bei 1 bis 3 Monate, in 35 % bei 3 bis 6 Monate und in 11,5 % bis zu 2 Jahre ante finem. Das mit 56 % häufigste Symptom war der Gewichtsverlust; bei fast 50 % war es zu Übelkeit, Erbrechen sowie Appetitlosigkeit gekommen, ebenfalls als recht unspezifische Anzeichen für das Tumor-Geschehen. Bei 34 % der Patienten wurde eine Zunahme des Bauchumfanges auffällig, 42 % hatten über Schmerzen in der Lebergegend und Völlegefühl geklagt. Diese Symptome waren sowohl in den Fällen der Cirrhose-Carcinome sowie bei denen ohne Cirrhose vorhanden. In 80 % war eine, wenngleich in manchen Fällen auch nur geringe Lebervergrößerung festgestellt worden. 50 % der Patienten klagten über einen Druckschmerz im rechten Oberbauch; diese Druckschmerzhaftigkeit war am stärksten ausgeprägt bei den Fällen ohne Cirrhose. In 27 % war im Bereich der Leber oder von der Leber abgegrenzt ein Tumor tastbar. Hautmetasta-

sen konnten in 3 % und Lymphknoten-Metastasen in 2 % festgestellt werden. Ein auf Grund oben genannter Symptome oder Befunde bestehender Verdacht auf das Vorliegen eines Leber-Carcinoms oder einer Leber-Metastasierung konnte z.T. durch vielfältige diagnostische Maßnahmen wie Isotopen-, Röntgen- und Labor-Diagnostik sowie Gewebs- oder Ascitespunktionen erhärtet werden. Im Hepatogramm bestand bei 17 % der Verdacht auf ein Leberzell-Carcinom. In 6 % wurden vorher Knochen- oder Lungenmetastasen diagnostiziert. Mit Hilfe von Laboruntersuchungen ließen sich bei 51 % pathologische Leberwerte feststellen, die Blutsenkungsgeschwindigkeit war bei 66 % beschleunigt, meist dreistellig. Bei 3 % bestand nach einer histologischen Ascites-Untersuchung und ebenfalls bei 3 % nach einer Laparoskopie der Verdacht auf ein Leberzell-Carcinom. 23 % aller Carcinom-Fälle verstarben klinisch im Coma hepaticum.

Vergleichen wir unsere klinischen Daten mit den in der Literatur beschriebenen, sehen wir, daß die allgemeine Symptomatik während des Krankheitsverlaufes sowie der Beginn der Carcinom-Symptome meist gleichermaßen geschildert wird. VIRANUVATTI (Bangkok, 1957) z.B. beschreibt bei 70 % seiner 90 Fälle, von denen nur 16,6 % auf dem Boden einer Cirrhose entstanden waren, als Hauptsymptom den diffusen oder auf den rechten Oberbauch lokalisierten abdiminellen Schmerz; bei 39 % war es zu einem Gewichtsverlust gekommen, bei 53 % zu einer Zunahme des Bauchumfanges, bei 32 % zu einem Ikterus und bei 30 % zu Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoen. Bei 17,7 % seiner Fälle war ein chronischer Alkoholabusus bekannt, was dem von uns festgestellten prozentualen Anteil entspricht. Den Krankheitsverlauf, gerechnet vom Auftreten der Carcinom-Symptome bis zum Tode, gibt er wie auch andere Autoren (EDMONDSON) mit 3 bis 4 Monaten an. Allerdings hat EDMONDSON für beide Carcinom-Gruppen (Carcinom mit und ohne Cirrhose) eine unterschiedliche Prognose festgestellt: Carcinome, die in einer cirrhotischen Leber entstanden waren, hatten diesen relativ kurzen Krankheitsverlauf, gerechnet vom Beginn der Carcinom-Symptome an, während die Carcinome ohne Cirrhose einen Krankheitsverlauf von bis zu 18 Monaten hatten. Wir selbst konnten keine so eindeutigen prognostischen Unterschiede machen zwischen beiden Carcinom-

Gruppen. Es scheint allerdings, daß ein Leberzell-Carcinom sich in nicht cirrhotischen Lebern doch etwas langsamer entwickelt.

Tabelle 17:

Beginn der Carcinom-Symptome, bezogen auf 112 Fälle mit typischer Symptomatik:

Zeitraum	Leber-Ca. mit Cirrhose		Leber-Ca. ohne Cirrhose		Total
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	
1-3 Monate	31	9	10	10	60
3-6 Monate	16	6	5	12	39
1/2-2 Jahre	3	4	1	5	13

EDMONDSON und VIRANUVATTI beschreiben beide ein recht seltenes, jedoch sehr eindrucksvolles Phänomen, welches die Leberzell-Carcinome bieten: Wenn der stark vascularisierte Tumor sich in unmittelbarer Nähe der vorderen Bauchwand befindet, ist zuweilen ein venöses Geräusch wahrnehmbar. Ein derartiger Auskultationsbefund wurde bei unseren Fällen einmal in einer Krankengeschichte beschrieben.

Auf der Suche nach carcinogenetischen Faktoren wäre es wichtig, neben der Eigen-Anamnese, welche alle durchgemachten Krankheiten erfaßt, auch die Sozial-Anamnese zu berücksichtigen. Die Schwierigkeit beginnt allerdings schon damit, daß nur bei 37,7 % unserer Fälle der Beruf angegeben war. Am häufigsten vertreten waren dabei die kaufmännischen Angestellten und Beamten (Post, Verwaltung, Polizei, Zoll) mit 19,5 %; Handwerker waren mit 5 %, Gastwirte mit 3 %, Ingenieure, Journalisten und Künstler mit je 2 % beteiligt; Berufe wie Krankenschwester, Pfarrer, Biologe waren jeweils einmal vertreten. Diese Berufe wurden nur bei den Personalien angegeben ohne nähere Einzelheiten; bei den übrigen 62,3 % war unter der Berufsbezeichnung nur Rentner oder Hausfrau verzeichnet. Auf sonstige Lebensbedingungen und Umweltfaktoren wurde nicht eingegangen, so daß wir daraus keinerlei Schlüsse ziehen können hinsichtlich cancerogener Faktoren. Ob eine Häufigkeitszunahme der Leberzell-Carcinome auf irgendwelche neu hinzugekommene Noxen bezogen werden kann, bleibt

damit offen. VIRANUVATTI hat in seiner Studie (1957) ebenfalls versucht, unter Berücksichtigung der sozialen Schichten eine Antwort zu finden auf die Frage der enormen Häufigkeit gerade des Leberzell-Carcinoms in Thailand. Bei seinen Patienten gehörten 54 % Schichten mit niedrigstem Einkommen und sehr großen Familien an (Farmer, Händler, Arbeiter). Bei 26,6% hatte der Autor einen Proteinmangel festgestellt, da diese Patienten aus dem Nord-Osten Thailands stammten, wo der Eiweißanteil der Nahrung allgemein nicht ausreichend ist. Deren einzige Eiweißquelle ist getrockneter, stark gesalzener Fisch; an Kohlenhydraten kommt nur klebriger Reis als Zufuhrquelle infrage. Die Chinesen ernähren sich ganz allgemein von sehr eiweißarmer und kohlenhydratreicher Kost. Eine definitive Beziehung zwischen Fehlernährung und der Entstehung eines Leberzell-Carcinoms konnte VIRANUVATTI jedoch nicht aufstellen.

Auf die einzelnen Faktoren, die als Ursache für die Carcinom-Entstehung infrage kommen können, werden wir später noch eingehen.

i) Sekundärerkrankungen:

Wir wollen kurz noch auf die Erkrankungen eingehen, die z.T. schon anamnestisch bekannt waren oder erst bei der Sektion in Erscheinung getreten waren. Es handelt sich hauptsächlich um Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, die z.T. in enger Verbindung stehen zu den Erkrankungen der Leber, besonders der Lebercirrhose. Verschiedene Autoren haben einen Zusammenhang zwischen Lebererkrankung und Schleimhautschädigung des Magens und des Duodenum gesehen. WOHLGEMUTH und SCHILLE (Leipzig, 1966) haben nach einer tierexperimentellen Untersuchung die Vermutung einer "gemeinsamen Ursache für Ulcusleiden und simultaner Leberschädigung" geäußert. In wievielen Fällen erst der Leberschaden vorgelegen hat und sekundär ein Ulcus ventriculi oder duodeni hinzugekommen war oder gar in umgekehrter Folge die Erkrankungen aufgetreten waren, läßt sich nicht mehr eindeutig klären. Da aber sicherlich ein gewisser Zusammenhang besteht, wenngleich auch vielleicht nur über den Weg des chronischen Alkoholabusus, haben wir die Magen-Darm-Erkrankungen, die bei der Obduktion festgestellt worden waren, hier noch einmal zusammengefaßt: Bei 7,3 % fanden sich Ulcera ven-

tricoli, gleichmäßig verteilt auf beide Carcinom-Gruppen, bei 5,8 % Ulcera duodeni, bei 12,3 % eine chronische Gastritis, bei 18 % grobe Magenschleimhauterosionen und bei 2 % ein Magen-Carcinom. Im Vergleich dazu stehen die klinischen Angaben, wonach bei 14,6 % eine Magenanamnese vorhanden war.

j) Fragen zur Pathogenese des Primären Leberzell-Carcinoms:

Über Ätiologie und Pathogenese des Primären Leberzell-Carcinoms gibt es bisher mehr Vermutungen als Beweise; und diese beziehen sich in erster Linie auf exogene Faktoren, die z.T. durch Tierexperimente an Beweiskraft gewonnen haben. Über genetische Faktoren ist nur sehr wenig bekannt, doch scheinen diese eine geringe Rolle zu spielen bei der Carcinogenese, denn Auswanderer aus Ländern mit großer Leber-Carcinom-Häufigkeit, wie Afrika und Süd-Ost-Asien, zeigten beispielsweise nicht den gleichen zahlenmäßigen Carcinom-Befall wie in ihren Ursprungsländern (HIGGINSON, BURDETTE). Deshalb und aus verschiedenen anderen Gründen glaubt man, die Carcinogenese hauptsächlich aus Umweltfaktoren erklären zu können. Dafür sprechen auch folgende interessante Beobachtungen bei besonders stark betroffenen Völkerstämmen: z.B. wurden Leber-Carcinome bei in Singapur lebenden Chinesen seltener gefunden bei denen, die auch in Singapur geboren wurden, als bei den in China geborenen (SHANMUGARATNAM, 1956). In Uganda zeigt der Ganda-Stamm eine größere Häufigkeit als die übrigen Stämme. In den USA dagegen wurde zwischen weißer und schwarzer Bevölkerung überhaupt kein Unterschied in der Carcinom-Häufigkeit gefunden (HIGGINSON).

Als exogene Faktoren werden folgende genannt:

1. Lebercirrhose: Das Primäre Leber-Carcinom tritt zu einem recht hohen Prozentsatz vergesellschaftet mit der Leber-Cirrhose auf. Bei unseren Fällen waren es 67,4 %, andere sprechen von einer Cirrhosebeteiligung von 80 bis 90 % (s.o.). In den Ländern mit relativ geringer Häufigkeit des Leber-Carcinoms zeigten Autopsie-Statistiken, daß sich in etwa 10 bis 20 % aller cirrhotischen Lebern ein Leberzell-Carcinom entwickelte. Dagegen entarten 60 bis 70 % der Cirrrosen maligne in Ländern mit gehäuften Auftreten der Carcinome (HIGGINSON, 1967). Eine ständige Zunahme der Leberzell-Carci-

nome in Afrika läßt sich nicht durch eine Zunahme der Cirrhose-Häufigkeit sondern durch eine wachsende Neigung zur malignen Entartung der Cirrhosen erklären. Auch scheint sich in den Ländern mit häufigen Leber-Neoplasien ein Carcinom in einer cirrhotischen Leber schneller zu entwickeln, als es beispielsweise in unseren Breiten beobachtet wird (HIGGINSON). Sicherlich besteht in gewisser Weise ein causaler Zusammenhang zwischen Leber-Carcinom und Leber-Cirrhose; denn ein derart gehäuftes gemeinsames Auftreten kann nicht auf einem Zufall beruhen. Schon HERXHEIMER sprach von "kontinuierlichen Übergängen" der Cirrhose zu den Adenomen und den Leberzell-Carcinomen und drückte diese Beziehung folgendermaßen aus: "Das gemeinsame Bindeglied für die Carcinom-Entstehung ist das Moment der regenerativen Leberzell-Neubildung". Einige Pathologen gehen sogar so weit, daß sich ein Leber-Carcinom nur aus zuvor adenomatös oder hyperplastisch verändertem Lebergewebe entwickeln könne. So ist YAMAGIWA der Meinung, daß "Leber-Carcinome erst als adenomatöse Gebilde entstehen und sich dann zu Carcinomen umwandeln". Besonders durch Tierexperimente sind diese "fließenden" Übergänge deutlich geworden. Viele chemische Noxen (siehe unter 4., chemische Noxen) erzeugen in einer bestimmten Dosierung zunächst eine Leber-Cirrhose und in höheren Konzentrationen ein Leberzell-Carcinom (JAFFE, BERMAN, MILLER). Hieraus kann man allerdings keine zwangsläufige Entwicklung des Leberzell-Carcinoms über den Weg der Cirrhose sehen. STEINER meint, daß die Cirrhose wie auch Leber-Carcinome verschiedene Manifestationen desselben Stimulus darstellen, also keinen so engen causalen Zusammenhang zeigen, wie einige Autoren glauben. Wie ließe sich sonst die Carcinom-Entstehung in nicht cirrhotischen Lebern, die in den letzten Jahren immer häufiger beobachtet wurde, erklären? Welcher Art dieser Stimulus ist, der über den Weg der Cirrhose ein Carcinom entstehen läßt oder in einer scheinbar nicht veränderten Leber ein Neoplasma entwickelt, konnte bisher nicht geklärt werden; auch konnte der Cirrhosetyp bisher nicht bestimmt werden, der am häufigsten maligne entartet. Als Ursache wird sehr oft die Hepatitis epidemica angeführt, die sowohl eine Cirrhose als auch ein Carcinom oder sogar beide Erkrankungsformen nach sich ziehen kann. Ein direkter

Zusammenhang konnte jedoch nur im Tirexperiment nachgewiesen werden (RATCLIFFE), beim Menschen hingegen nicht. Nach Epidemien einer Virus-Hepatitis kam es beispielsweise zu keinem signifikanten Anstieg der Leberzell-Carcinome in Europa und Nord-Amerika. Einzelne Autoren wie z.B. BLACKBURN (1966) haben bei einigen Fällen von Leberzell-Carcinomen virusähnliche Partikel im Cytoplasma der Tumorzellen elektronenmikroskopisch nachweisen können. Eine virale Genese des Carcinoms wurde in diesen Fällen angenommen.

2. Mangel- oder Fehlernährung quantitativer und qualitativer Art wird als weiterer wichtiger Faktor genannt, der auch zur Lebercirrhose und zum Leberzell-Carcinom führen kann (ROULET, BERMAN, KALK). Dieser Gesichtspunkt hat in den letzten 40 Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen, seitdem Fragen der Diät bei der experimentellen Carcinogenese mehr und mehr Beachtung gefunden hatten. Verschiedene Experimente haben gezeigt, daß allein ein Mangel einer oder mehrerer essentieller Aminosäuren die Induktion von Hepatomen durch 4-Dimethylaminobenzol begünstigen kann (OOKA, Japan). Selbst eine Mangeldiät mit hohem Fett- und niedrigem Eiweißgehalt kann ohne Zusatz chemischer Stoffe Lebercirrhosen und später auch in einigen Fällen hepatomartige Tumoren produzieren, (Versuche bei Ratten: GILLMAN, HARTROFT). Aus diesen Tierversuchen ergibt sich sicherlich auch für den Menschen eine causale Beziehung zwischen Nahrungsfaktoren und der Häufigkeit von Leberzell-Carcinomen. So sehen verschiedene Autoren (BERMAN, HIGGINSON, GROBBELAER, WALKER) in der Kwashiorkor-Erkrankung eine Erklärung für die Leber-Carcinom-Häufigkeit in Afrika und Asien, obwohl es dabei eher zu einer Fettleber und seltener zu einer Fibrose oder Cirrhose kommt. Gegen diesen Faktor der Mangelernährung als alleinige Ursache für die Carcinogenese spricht die Tatsache, daß z.B. in Süd-Amerika viele Menschen an Kwashiorkor erkranken, dagegen relativ selten an Leber-Carcinom; auch bei den Kriegsgefangenen in Rußland, die jahrelang einer hochgradigen Mangelernährung ausgesetzt waren, war es noch zu keiner deutlichen Zunahme der Leber-Carcinome gekommen. Sicher macht die Dystrophie eine gewisse Vorschädigung der Leber, welche weiteren Induktoren jedoch noch hinzukommen müssen, damit es zu einer malignen Entartung kommt, ist bisher noch völlig ungeklärt.

Auf Grund eingehender Untersuchungen bei der Bevölkerung in Johannesburg, wonach bei den Afrikanern ein ungleich höherer Carcinom-Befall als bei den weißen Bewohnern beobachtet wurde, lehnen BECKER und CHATGIDAKIS eine Unterernährung als Ursache für die Leber-Carcinom-Entstehung sogar ab und denken eher an einen Stoffwechselschaden, der möglicherweise in der Leberzelle selbst liege.

3. Alkohol wird als dritte exogene Noxe genannt. Durch einen chronischen Alkoholabusus scheint es nur wieder über den Weg der Fibrose oder Cirrhose zu einer Leber-Malignom-Bildung zu kommen, was sicherlich in Europa und in Amerika als wichtiger Faktor für die Carcinogenese anzusehen ist. In Afrika und Asien wird die sogenannte Alkohol-Cirrhose relativ selten beobachtet (DAVIES, HIGGINSON, STEINER). Demnach besteht auch keine direkte Correlation zwischen Alkoholabusus und Hepatom.

4. Nicht unbedeutend sind, zumindest in der experimentellen Carcinogenese, erwiesenermaßen andere chemische Noxen wie Nitrosamine, Azo-Verbindungen, Thioacetamide, Tetrachlorkohlenstoffe und andere (HARTROFT, HARTWELL, MILLER). In Bezug auf die Carcinom-Entstehung beim Menschen kommt diesen Stoffen sicherlich geringere Bedeutung als dem Alkohol zu; denn in den Ländern West-Europas, Nord-Amerikas und der UdSSR mit hoher Industrialisierung und damit einer hohen Exposition der Bevölkerung gegenüber solchen Agentien ist, wie schon erwähnt, die Leber-Carcinom-Rate ungleich geringer. Vor einigen Jahren hatte man einen bestimmten Nahrungsmittel-Zusatz, das sogenannte "Buttergelb" (p-Dimethylaminobenzol) als Hauptursache für die Malignom-Bildung in der Leber angesehen, da im Experiment bei Ratten sich innerhalb von 100 bis 200 Tagen unter dieser Noxe Leber-Carcinome entwickeln (SEDLMEIER, DAHME, SCHIEFER). Nachdem man diese toxischen Stoffe den Nahrungsmitteln nicht mehr zusetzte, kam es jedoch zu keinem signifikanten Abnehmen der Leber-Carcinom-Fälle. Die ersten Experimente dieser Art, besonders mit Azo-Farbstoffen, wurden bereits 1916 von YAMAGIWA und ITSCHIKAWA durchgeführt und später in unzähligen Variationsformen von Wissenschaftlern verschiedener Länder weiterverfolgt. Die Gemeinsamkeit fast aller Experimente bestand darin, daß sich, jeweils abhängig von Wirkungsdauer und -Intensität, immer eine Cirrhose, ein Adenom und schließlich ein Leberzell-Carcinom entwickelt hatte, wobei allerdings in manchen Fällen ein

Stadium übersprungen oder die Entwicklung bis zum Carcinom nicht ganz erreicht wurde.

5. Weiterhin wird auf die Bedeutung von natürlichen Carcinogenen hingewiesen (HIGGINSON) wie z.B. verschiedene Senecio-Alkaloide, die im Tierexperiment schon nach einmaliger Gabe Leber-Carcinome erzeugen (SCHOENTAL und MAGEE), beim Menschen dagegen zur Venen-Verschluß-Krankheit und über diesen Mechanismus zur Lebercirrhose, seltener dagegen zum Leber-Carcinom geführt hat. Auf diese Art entstehen auf Jamaica und in Südafrika nach Genuß verschiedener Teesorten ca 30 % der Lebercirrhosen (BRAS). Dennoch kam es auf Jamaica nicht zu einem signifikanten Anstieg der Leber-Carcinome. Weitere Stoffe, die anscheinend auch nur im Tierexperiment Bedeutung haben, sind Cycasin aus Nüssen wegen der nitrosamin-ähnlichen Struktur sowie mit *Penicillium* kontaminierter gelber Reis, wie er in Japan vorkommt. Von größerer Wichtigkeit sind möglicherweise die Aflatoxine aus *Aspergillus flavus*. Mit diesem Pilz sind häufig Erdnüsse kontaminiert, deren Genuß bei verschiedenen Spezies das Bild der toxischen Hepatitis macht und über diese Leberschädigung zum Leberzell-Carcinom führen kann. Erstmals wurde die sogenannte Turkey-X-Disease 1960 im United Kingdom beobachtet, damals hervorgerufen durch brasilianische Erdnüsse. Da ein Erdnußbefall mit diesem Pilz auch in den anderen erdnuß-produzierenden Ländern sehr häufig ist, gerade in denen mit hoher Leber-Carcinom-Rate, kann man diesem Faktor doch eine erhebliche Bedeutung bei der Carcinogenese beimessen. Möglicherweise kann auch beim Menschen ein Genuß niedriger Dosen von Aflatoxin über einen längeren Zeitraum, in Verbindung mit weiteren Carcinogenen, ein Leber-Carcinom hervorrufen.

6. Als weitere Schädigung der Leber, die zu einem Leber-Carcinom führen kann, wird der Befall mit Parasiten wie Schistosoma mansoni, Clonorchis sinensis und Opisthorchis viverrini genannt (VIRANUVATTI, BHAMARAPRAVATI). Genannte Autoren fanden jedoch nur bei etwa 5 bis 7 % der Leber-Carcinom-Fälle einen gleichzeitig bestehenden oder anamnestisch bekannten Befall mit diesen Parasiten. Besonders in Süd-China und in Thailand wurde eine spezifische Form eines Adeno-Carcinoms der Gallengänge, welches z.T. auch hepatocelluläre Elemente aufweist, mit dem Befall von *Clonorchis sinensis* und *Opisthorchis viverrini* in

Zusammenhang gebracht. Dennoch ist eine direkte Beziehung zwischen dem Leberzell-Carcinom und diesen parasitären Erkrankungen recht fraglich. In Puerto Rico, wo es zeitweise zu endemischen Häufungen von Schistosomiasis mansoni gekommen war, konnte keine signifikante Zunahme des Leber-Carcinoms festgestellt werden (MALDONADO und GIROD). Nach Ansicht von BERMAN spielt der Parasitenbefall trotz häufigen Vorkommens besonders in den Ländern mit hoher Leber-Carcinom-Rate hinsichtlich Carcinogenese nur eine untergeordnete Rolle.

7. Als Möglichkeit der Leberschädigung über den Weg der Infektion wird neben den Viren und Parasiten auch die bakterielle Infektion mit Treponema pallida hin und wieder erwähnt. Ob hierbei eine Carcinogenese sich durch den bei der Lues bekannten Leberschaden oder durch die vor einigen Jahrzehnten noch üblichen Salvarsan-Kuren begründen läßt, ist bisher nicht geklärt. Immerhin fanden DENNIS, HSUEH-LI HAO-CHU in ihren Untersuchungen über das Primäre Leber-Carcinom jeweils bei nahezu 10 % seropositive Lues-Reaktionen.

Einige Autoren erwähnen auch die Malaria als möglichen cancerogenen Faktor bei der Leber-Carcinom-Entstehung. So fand z.B. VIRANUVATTI bei 29 % seiner Fälle eine Malaria-Anamnese; bei unseren Fällen waren es nur 2,4 %.

Berücksichtigen wir all diese Möglichkeiten der Ätiologie und Pathogenese des Primären Leberzell-Carcinoms, so können wir aufgrund unserer klinisch-pathologischen Fakten folgende Aussagen machen: Bei rund 20 % unserer Fälle, und zwar hauptsächlich bei den Cirrhose-Carcinomen, war in der Anamnese ein Ikterus bekannt, der sicherlich größtenteils viraler Genese war und über den Weg einer Hepatitis und einer Cirrhose zum Leberzell-Carcinom geführt hat. Insgesamt war bei fast 50 % eine Leberanamnese bekannt und somit eine Lebererschädigung, gleich welcher Genese, auf deren Boden sich ein Malignom entwickelt hat. Bei 67,4 % war dem Carcinom eine Lebercirrhose vorausgegangen. Ein Diabetes mellitus, der in der Literatur nur in ganz wenigen Fällen als cancerogener Faktor angeführt wird, war bei 11,4 % unserer Fälle bekannt. Eine Alkoholanamnese konnten wir bei 17 % feststellen, was etwa den in der Literatur gemachten Angaben entspricht. Bei fast 6 % war anamnestisch eine Lues und bei 2,4 % eine Malaria (s.o.) bekannt.

Ein Parasitenbefall wurde in keinem der Fälle festgestellt. Bei wievielen Patienten es zu schweren Hungerdystrophien besonders während der Kriegszeit gekommen war, können wir nachträglich nicht mehr feststellen, denn dafür reichen die Angaben in den Krankengeschichten nicht aus. Somit ist es uns nicht möglich, über den Faktor der Fehl- und Mangelernährung irgendwelche Aussagen zu machen. Dabei wird allerdings in der Literatur auf die Fehlernährung besonders im Kindesalter hingewiesen. Ein auf diese Weise verursachter Leberschaden fällt in unseren Breiten nicht ins Gewicht. Über chemische und natürliche Cancerogene können wir ebenfalls keine Aussagen machen. Hierzu wäre eine genaueste Sozialanamnese erforderlich, um einen Anhalt für spezifische Umweltfaktoren zu haben. Hinzu kommen die allgemein wirksamen Umweltfaktoren, über deren Ausmaß wir noch keine Vorstellungen haben. Woraus sich nun eine Häufigkeitszunahme des Primären Leber-Carcinoms speziell in unserer Studie- und das gilt möglicherweise auch für Deutschland oder sogar Europa - erklärt, läßt sich nur vage vermuten. Sicher ist die Lebercirrhose, unabhängig von der causalen Genese, eine zum Leber-Carcinom disponierende Erkrankung. In den Jahren nach dem zweiten Weltkrieg war es in Deutschland auch tatsächlich zu einer gewissen Zunahme der Lebercirrhose gekommen, doch ging diese Entwicklung nicht direkt parallel zu der auffallenden Häufigkeitszunahme der Leberzell-Carcinome. Es zeigte sich vielmehr, daß einerseits die Carcinome ohne Cirrhose immer häufiger wurden, zum anderen die Cirrhosen anscheinend stärker zur malignen Entartung neigen als früher. Welche cancerogene Noxe nun einerseits eine maligne Umwandlung begünstigt oder andererseits direkt ein Carcinom entstehen läßt in einer scheinbar gesunden Leber, ist natürlich bisher ungeklärt. Möglicherweise ist dabei von Bedeutung, in welchem Lebensstadium die Leber geschädigt wird. HIGGINSON vermutet, daß ein Leberschaden im Kindesalter die Leber anfälliger macht gegen toxische Agentien. Sicherlich spielt auch die allgemeine Abwehrbereitschaft des Organismus für die Carcinogenese eine entscheidende Rolle (KÖHN), so daß eine Lebercirrhose, eine Fettleber oder sonstige entzündliche Reaktionen keine unbedingte Voraussetzung für die Entstehung des Leberzell-Carcinoms sind.

C: Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse

ad 3a) Häufigkeit der Leberzell-Carcinome:

Unter 10847 durchgeführten Sektionen in den Jahren 1962 bis 1972 (10 1/2 Jahre) fanden sich 3322 Malignome (30,6 %) und darunter 138 Leberzell-Carcinome. Daraus ergibt sich eine relative Häufigkeit der Leberzell-Carcinome von 4,2 % (bezogen auf die Anzahl der Malignome) und eine absolute Häufigkeit von 1,3 % (bezogen auf die Anzahl der Sektionen). Insgesamt wurden 51,7 % aller Todesfälle seziert.

Im Vergleich zu den Angaben in der Weltliteratur nach 1930, die eine absolute Häufigkeit von durchschnittlich 0,23 % für Europa und von 0,33 % für anglo-amerikanische Länder ergab, sprechen unsere Zahlen für eine deutliche Zunahme der absoluten Häufigkeit. Bezüglich der relativen Häufigkeit verzeichnen wir ebenfalls mit 4,2 % gegenüber 1,2 % in Europa und 2,5 % in anglo-amerikanischen Ländern nach 1930 eine eklatante Zunahme. Diese enormen prozentualen Unterschiede sprechen sicherlich für eine allgemeine ansteigende Tendenz in den letzten 30 Jahren, wenngleich unsere Zahlen auch wesentlich höher liegen. In unserer Studie wurde diese Entwicklung besonders deutlich in den Jahren nach 1967, wo sich sogar eine Verdopplung der absoluten und relativen Häufigkeit gezeigt hat. Eine parallele Entwicklung wurde in einem anderen Berliner Krankenhaus beschrieben (KÖHN, Neuköllner Krankenhaus), aus der sich bis zum Jahre 1953 eine absolute Häufigkeit von 0,26 % ergibt, die dagegen im Jahre 1965 mit 1,3 % angegeben wird und damit unserem Ergebnis entspricht.

Auffällig war ebenfalls eine prozentuale Zunahme der Malignom-Häufigkeit von 30,6 % in unserem Sektionsgut in den letzten 10,5 Jahren gegenüber einer in der Literatur bis 1953 beschriebenen von 17 - 19 %. Das mag in unserem Fall mit der ständig steigenden Lebenserwartung im Allgemeinen und mit der ungleich stärkeren Überalterung der Bevölkerung besonders in Berlin zusammenhängen.

ad 3b) Cirrhosebeteiligung:

Bei 67,4 % unserer Fälle war ein Leberzell-Carcinom als Komplikation einer Cirrhose aufgetreten. In der Literatur ist dieser prozentuale Anteil mit 75 - 90 % angegeben, liegt allerdings in Ländern mit großer Leber-Carcinom-Häufigkeit meist niedriger

als 70 %. Im Vergleich der einzelnen Jahre fällt in unserer Studie auf, daß bis 1967 bei 89 % ein Leberzell-Carcinom auf dem Boden einer Cirrhose entstanden war und ab 1968 bis 1972 nur noch bei 52,5 %. Wir sehen hieraus also eine Verschiebung zu Gunsten der Carcinome, die in einer nicht-cirrhotischen Leber entstanden sind.

ad 3c) Altersverteilung:

Bei den Leber-Carcinomen mit Cirrhose fanden wir sowohl für Frauen als auch für Männer einen Altersgipfel zwischen 70 und 80 Jahren; das gleiche gilt für Männer der Carcinom-Gruppe ohne Cirrhose. Dagegen zeigten Frauen, bei denen ein Leber-Carcinom in einer nicht-cirrhotischen Leber entstanden war, einen Altersgipfel zwischen 60 und 70 Jahren. In unserer Studie waren 82 % über 60 Jahre; in der Literatur zwischen 1900 und 1950 dagegen wurde dieser Anteil mit 31 - 67 % angegeben. In Ländern größter Leber-Carcinom-Häufigkeit liegt der Altersgipfel wesentlich niedriger, zwischen 30 und 50 Jahren. Im Vorkommen embryonaler Leber-Carcinome wurde bisher kein geographischer Unterschied gefunden.

ad 3d) Geschlechtsverteilung:

Bezogen auf die Gesamtzahl unserer Fälle war das männliche Geschlecht mit 61,6 % häufiger befallen als das weibliche mit 38,4 %. Aufgeschlüsselt nach Carcinom mit oder ohne Cirrhose ergibt sich eine fast umgekehrt proportionale Beziehung in der Geschlechtsverteilung. Bei den Cirrhose-Carcinomen finden wir ein Verhältnis Männer zu Frauen wie 2,9 : 1, bei den Carcinomen ohne Cirrhose dagegen wie 1 : 1,8, bezogen auf 10,5 Jahre. In den letzten 4 bis 5 Jahren verschob sich dieses Verhältnis weiterhin zu Gunsten des weiblichen Geschlechtes der Carcinom-Gruppe ohne Cirrhose. Ab 1969 wird das umgekehrt proportionale Verhältnis noch deutlicher. Es beträgt 2 : 1 bei den Cirrhose-Carcinomen und 1 : 1,7 bei der anderen Gruppe. In der europäischen und amerikanischen Literatur wird der Carcinom-Befall des männlichen Geschlechtes ganz allgemein mit 60 - 80 % angegeben; dagegen werden aus Ländern größerer Carcinom-Häufigkeit 80 - 90 % genannt.

ad 3e,f,g) Morphologie:

Bei der Tumor-Bildung fanden wir eine Bevorzugung des rechten Leberlappens gleich häufig wie eine gleichmäßige Verteilung

auf die gesamte Leber. Letzteres Ausbreitungsmuster sahen wir in den letzten Jahren häufiger. Eine noduläre Wuchsform war mit 74,6 % im Vergleich zu der massiven und der diffusen bei weitem überwiegend. Das durchschnittliche Lebergewicht betrug 2180 g bei einem Maximalgewicht von 4565 g und einem Minimalgewicht von 1000 g. In 58 % fanden wir eine deutliche Lebervergrößerung (über 2000 g), in 78 % eine Splenomegalie (über 200 g), in 49 % einen Ascites, in 36 % Ösophagusvarizen und in 43 % einen Ikterus. Einen Tumor-Einbruch besonders in die Pfortader sahen wir in 43 %, und zwar am häufigsten in cirrhotischen Lebern. Bei 3,6 % kam es durch intraperitoneale Verblutung zum Tode.

Eine extrahepatische Metastasierung beobachteten wir in 65 %, wobei das Verhältnis der Metastasen-Häufigkeit zur Anzahl der Carcinome wie 1 : 1,25 bei den Fällen ohne Cirrhose, wie 1 : 1,7 bei denen mit Cirrhose betrug. Mit der beobachteten Häufigkeitszunahme besonders der Carcinome ohne Cirrhose sahen wir im Verlauf der letzten Jahre auch einen Anstieg der Metastasen-Häufigkeit, und zwar häufiger beim weiblichen Geschlecht. In der Art der Metastasierung überwog die gleichzeitig hämatogene und lymphogene Aussaat. Durch hämatogene Ausbreitung waren am häufigsten die Lunge, das Knochensystem, das Peritoneum und die Nebennieren betroffen; durch lymphogene Ausbreitung überwiegend die paraaortalen, die parapankreatischen, die am Leberhilus gelegenen und die paratrachealen Lymphknoten. In den letzten drei Jahren sind Knochenmetastasen häufiger geworden, besonders bei den Carcinomen ohne Cirrhose.

Der häufigste histologische Typ war der trabeculäre oder vorwiegend trabeculäre mit 51,5 %, den wir bevorzugt bei den Carcinomen mit Cirrhose gesehen haben. Der adenomatöse Typ mit insgesamt 14,5 % überwog bei den Fällen ohne Cirrhose. Der anaplastische Typ war bei beiden Carcinom-Gruppen gleich häufig. Die Cirrhoseformen, auf deren Boden ein Teil der Carcinome entstanden war, erwiesen sich histologisch in 91 von 93 Fällen als posthepatitische. Bei 40 % der Cirrrosen zeigten sich noch granulierende Prozesse.

ad 3h) Klinik:

Bei 48,5 % der Fälle war eine Leberanamnese bekannt, die bei 78 % bis zu 10 Jahre und bei 22 % über 10 Jahre zurücklag.

Davon war bei 35 % vorher eine Cirrhose histologisch gesichert. Ein Beginn der Carcinom-Symptome lag bei 88,5 % etwa 6 Monate und bei 11,5 % etwa 2 Jahre zurück. Eindeutige prognostische Unterschiede zwischen beiden Carcinom-Gruppen konnten wir nicht feststellen, während einige Autoren den Krankheitsverlauf bei den Cirrhose-Carcinomen für kürzer halten. 8,7 % unserer Fälle waren zuvor histologisch als Leberzell-Carcinome gesichert; ein Tumor-Verdacht im Bereich der Leber ergab sich bei 17 % aus dem Hepatogramm; bei 6 % waren zuvor röntgenologisch Metastasen diagnostiziert worden, und bei 51 % zeigten sich pathologische Leberwerte.

ad 3j) Ätiologie und Pathogenese:

Aus dem Verdacht einer allgemeinen Häufigkeitszunahme der Primären Leberzell-Carcinome, insbesondere der Carcinome ohne Cirrhose, stellt sich die Frage nach der Ursache einer solchen Entwicklung. Bis auf die Lebercirrhose, die man als einzige sichere Praecancerose ansehen kann, sind alle weiteren möglichen Faktoren bisher nur im Tierexperiment als Leber-Cancerogene gesichert. In der Literatur werden folgende ätiologische Faktoren genannt: die exogenen wie Mangelernährung, Alkoholabusus, chemische Noxen, natürliche Carcinogene, Infektionen durch Parasiten, Protozoen, Bakterien und Viren sowie die endogenen wie Erb- und Rassenmerkmale. Über Mangelernährung, chemische und natürliche Carcinogene oder sonstige Umwelteinflüsse können wir keine Aussagen machen, da die Krankengeschichten dafür nicht ausreichen. Erbfaktoren scheinen auch keine große Rolle zu spielen, zumindest konnten wir nur in einem Fall eine familiäre Belastung feststellen. Einen anamnestisch bekannten Alkoholabusus fanden wir bei 17 %, eine Lebercirrhose bei 67,4 % sowie in 11,4 % einen Diabetes mellitus, bei 6 % eine Lues und bei 2,4 % eine Malaria in der Anamnese. Diese Ergebnisse stimmen etwa mit den Literaturangaben überein. Somit können wir uns den Vermutungen über die cancerogene Wirkung dieser Erkrankungen nur anschließen. Über Auswirkungen eines Parasitenbefalls können wir keinerlei Aussagen machen, da er in unserem Sektionsmaterial nicht vorkam. Eine Zunahme der Cirrhose-Carcinome läßt sich nicht allein durch eine Häufigkeitszunahme der Cirrhosen erklären, sondern vermutlich eher durch eine häufigere maligne Entartung der Cirrhosen. Über die Entstehung der Carcinome ohne Cirrhose können wir bisher nur Vermutungen anstellen.

D: Literatur

- ACLAND, G. and DUDGEON, P.: Lancet, 2, 1310 (1902); zitiert aus: Der Primäre Leberkrebs, S.12, K.KÖHN (1955), Springer-Verlag Berlin.
- v.ALBERTINI, A. Histologische Geschulstdiagnostik: Leberzellgeschwülste, 136-141. Verlag Thieme, Stuttgart (1955).
- BAYLE, J. Dictionnaire des sciences médical. Cancer, Paris (1812).
- BECKER, J. und CHATGIDAKIS, C.B.: Das Primäre Leber-Carcinom in Johannesburg. Acta Un.int.Cancr. (Louvain) 17, 650-653 (1961).
- BERMAN, C. Primary Carcinoma of the Liver, London, H.K.Lewis u.Co. Ltd. (1951).
Primary Carcinoma of the Liver in Bantu-Races of South-Africa. J.M.Sc., 54-72 (1940).
- BHAMARAPRAVATI, N. Geographic pathology of the liver in Thailand. Proc. 16th Ass.Jap.Med.Congr. 3, 376 (1963).
- BLACKBURN, C. Virusähnliche Partikel in einem menschlichen Prim. Leber-Carcinom. Nature (London) 212, 854-855 (1966).
- BLATCHFORD, F.D. Primary Carcinoma of the Liver. A critical analysis of 16 cases. Gastroenterology 21, 238 (1952).
- BRAS, G. Nutritional aspects of cirrhosis and carcinoma of the liver. Fed.Proc. 20, 353 (1961).
- BRIESE, K. Zur Kenntnis des Prim.Leber-Carcinoms mit statistischen Angaben. Frankf. Z. Path. 23, 48 (1922).
- BRUNSCHWIG, A. Surgery of hepatic neoplasms with special reference to secondary malignant neoplasms. Cancer 725-742 (1953).

- BURDETTE, W. J. Hepatic carcinogenesis; aus: Tumors of the Liver; G. PACK/A.ISLAMI, 53-65, Springer-Verlag Berlin.
- COERS, C. et DROCHMANS, P.: Acta clin.belg. 2, 402 (1947).
Zitiert aus: Der Primäre Leberkrebs; K. KÖHN, 14-15 (1955), Springer-Verlag Berlin.
- COUNSELLOR, V.S. and Mc.INDOE, H.A.: Primary carcinoma of the liver of possible multicentric origin. Americ.J. Path. Vol.2 (1926).
Primary carcinoma of the liver. Arch. Int.Med. 37, 363 (1927).
- DAVID, W. und PACK, G.T.: Diagnostic of liver-tumors; aus: Tumors of the Liver; G.PACK/A.ISLAMI, Springer-Verlag Berlin.
- DAVIES, J. Cirrhosis and Primary Cancer of the Liver in Trans-Saharan-Africa. Acta Un. int.Cancr., Monograph. 1, 97 (1961).
- DENNIS, M. Primary Carcinoma of the Liver; An Analysis of 55 Autopsied Cases. Surg. 24, 1036 (1948).
- EDMONDSON, H.A. Pathology of Cancer of the Liver in the United States of America. Schweiz.Ztschr. f.allg.Path. u. Bact. 18, 653-656 (1955).
Tumors of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts; aus:Atlas of Tumor Pathology, Washington; Armed Forces Institute of Pathology Sect.VII, Fasc.25 (1958).
- EDMONDSON, H.A. und STEINER, P.E. : Primary Carcinoma of the Liver; A study of 100 cases among 48900 necropsies. Cancer (N.Y.) 7, 462-503 (1954)
- EGGEL, H. Über das Prim. Leber-Carcinom. Beitr.z. path.Anat. u. z.allg.Path. 30, 506-604 (1901).
- EWING, J. Neoplastic Diseases, Chap. 33, 4th ed. Philadelphia; W.B. Saunders Co (1940).

- FISCHER, W. Zur Kenntnis des Primären Leberkrebses.
Zbl. Path. 89, 203 (1952).
Die Häufigkeit des Krebses in den verschiedenen Organen. Med.Klin. 12 (1940).
Krebsstatistik in Rostock.
Z. Krebsforschung 46, 221 (1937).
- FOX, R.A. und BARTELS, G.W. : Primary Carcinoma of the Liver.
Arch.Path. 6, 228 (1928).
- GHARPURE, P.V. Indian Med.Gaz. 62, 315 (1927). Zitiert
aus: Der Primäre Leberkrebs; K.KÖHN,
16 (1955). Springer-Verlag Berlin.
- GILBERT, H. et HANOT, V.C. : Etudes sur les maladies du foi;
Paris: Asselin et Houzeau (1888).
- GILLMAN, J. und Th. Binucleated and multinucleated cells
in normal human (Bantu)-tissue. South-
African J. M. Sc. 5, 46-53 (1940).
The structure of the Liver in Pellagra.
Arch.Path. 40, 239 (1945).
Hepatic Damage in Infantile Pellagra.
J. Americ.Med.Assoc. 129, 12 (1945).
- GIROD, C. und MALDONADO, M.: Über das Primäre Leber-Carcinom
in Puerto-Rico. Americ.J.dig.Dis.,N.S.
10, 522-529 (1965).
- GROBBELAER, B.G. und WALKER, A. : Hepatic fibrosis and cirrho-
sis in man in relation to malnutrition.
Am. J. Path. 33, 29-54 (1957).
- HANSEMANN, D. Über das Vorkommen von Geschwülsten in
den Tropen. Zeitschr. f. Krebsforschung
14, 39 (1914).
- HARTROFT, W.S. Nutritional factors and the production
by dietary choline deficiency of cancer
in mice. Gastroenterology 37, 669 (1959)
- HARTWELL, J.L. Survey of Compounds which have been
treated for Carcinogenic Activity.
Public Health Publication No.149
Bethesda Md.: Nat.Cancer Inst.Health
(1951).

- HERXHEIMER, G. Lebergewächse; aus Handbuch der spez. patholog. Anat. und Hist. Band V, 797-987, HENKE F. und LUBARSCHE O. Springer-Verlag Berlin (1930).
Über einen Fall von Adeno-Carcinom der Leber. Z.Bl. Allg.Path. 13, 705 (1902).
Über das Primäre Leber-Carcinom. Z.Bl. Allg.Path. 17, 724 (1906).
Über ein beginnendes Leber-Carcinom. Z.Bl. Allg.Path. 19, 705 (1908).
- v. HEUKELOM, S. Das Adeno-Carcinom der Leber mit Cirrhose. Ziegler's Beiträge path. Anat., 16, 341 (1894).
- HIGGINSON, J. The Epidemiology of Primary Carcinoma of the Liver; aus: Tumors of the Liver, PACK, G./ISLAMI, A. Springer-Verlag Berlin (1970).
Relation of carcinoma of the liver to cirrhosis, malaria, syphilis and parasitic diseases. Schweiz.Z.Path. 18, 625 (1955).
Primary Carcinoma of the Liver in Africa. Brit.J.Cancer 10, 609 (1965).
The Geographical Pathology of Primary Liver Cancer. Cancer Res. 23, 1624 (1963)
- HIGGINSON, J. und STEINER, P.E. : Cirrhose und Primäre Leber-Carcinome bei der weißen Bevölkerung in Johannesburg. Acta Un.int.Cancr. 17, 654-666 (1961).
Definition and Classification of malignant epithelial neoplasms of the liver. Acta Un.int.Cancr. 17, 593 (1961).
- HOYNE, R. und KERNOHAN, J.W. : Primary Carcinoma of the Liver; A study of 31 cases. Arch.Int.Med. 79, 532 (1947).
- HSUEH-LI, C. and HAO-CHU, C.: Primary Carcinoma of the Liver; A clinical analysis of 107 cases. Chinese Med.J. 75, 295 (1957).

- Mc INDIE, A.H. The structure and arrangement of the bile canaliculi. Arch.of Path. 6, 598 (1928).
- ITSCHIKAWA, K. und YAMAGIWA, K. : Experimental study of the pathogenesis of carcinoma. J.Cancer Res. 3, 1 (1918).
- JAFFE, R. Sarcoma and carcinoma of the liver following cirrhosis. Arch of int.med. 33, 330 (1924).
Beiträge zur Frage der malignen Entartung gutartiger epithelialer Geschwülste. Frankf.Z.Path. 21, 26 (1918).
Histological Findings in Lungs and Livers of Rats Treated with Urethane. Cancer res. 7, 111 (1947).
- JUNGHANNS, H. Eine Krebsstatistik über 35 Jahre (4192 Carcinome bei 36408 Leichenöffnungen). Z.Krebsforsch. 29, 623 (1929).
- KALK, H. Über die Lebercirrhose nach Hepatitis. Ärztl. Wschr. 11/12, 161 (1948).
Die chronische Verlaufsform der Hepatitis epidemica. Dtsch.Med.Wschr.(1947)308.
Hunger als Ursache der Lebercirrhose. Dtsch.Med.Wschr. 225 (1950).
Klinische und biopsische Untersuchungen zur akuten Leberdystrophie , zur grobknotigen Atrophie und zum Koma nach Hepatitis epidemica.Dtsch.Med.Wschr. 310, 379 (1948).
- KIKI, G. Gann (japan.) 23, 107 (1929). Zitiert aus: Der Primäre Leberkrebs; K.KÖHN, 41 (1955), Springer-Verlag Berlin.
- KÖHN, K. Der Primäre Leberkrebs. Springer-Verlag Berlin (1955).
Primäre Leber-Carcinome und Krebsforschung. Dtsch.Med.J. 16, 179-185 (1965).

- MAGEE, P. and BARNES, J.M.: The production of malignant primary hepatic tumors in the rat by feeding dimethylnitrosamine. Brit.J. Cancer 10, 114 (1956).
- MASSON, P. Les Tumeurs. Traité de Pathologie Médicale et de Thérapeutique Appliquée. 27, 424 (1923), E: Maloine et Fils, Paris; zitiert nach : Geschwulstdiagnostik; v. ALBERTINI 136-141, Verlag Thieme Stuttgart (1955).
- MILLER, E.C. und J.A. Die Biochemie der Krebsentstehung in der Leber; Herne, Unger u. Domröse (1955); Biochemical investigations on hepatic carcinogenesis. J.nat.Cancer Inst. 15, 1571 (1955). Mechanism of chemical carcinogenesis. Pharmacol.Rev. 18, 805 (1966).
- MILLS, E.S. Hämochromatosis with special reference to its frequency and to its occurrence in women. Arch.Int.Med. 34, 292 (1924).
- MIYAI, K. und RUEBNER, B.H. : Acute yellow atrophy, cirrhosis and hepatoma. Arch.Path. Chicago 75, 609-617 (1963).
- MUIR, C.S. Leber-, Pankreas- und Peritoneal-Carcinom in Singapur. Brit.J.Cancer 15, 30-40 (1961).
- MURRAY, J.F. Leber-Carcinom in Südafrika. Acta Un. Int. Cancer (Louvain) 17, 886-891 (1961) Symp.on Geograph.Cancer Tokyo (1960).
- OOKA, T. Bedeutung des Eiweiß- und Aminosäuregehaltes der Nahrung für die Induktion experimenteller Leber-Carcinome und Cirrhosen durch 4-Dimethylaminoazobenzol: Gann (Japan) 56, 353-365 (1965).
- OPIE, E. The Influence of Diet on the Production of Tumors of the Liver By Butter Yellow. J.Exper.Med. 80, 219 (1944).

- RATCLIFFE, H.L. Report of the Committee on Geographical Pathology of the UICC. Indian J. Cancer 1, March (1965).
- RIBBERT, H. Über den retrograden Transport im Venensystem. Zbl.Path. 8, 435 (1897).
Das maligne Adenom der Leber. Dtsch.Med. Wschr. (1909) 1607.
Kongenitales malignes Leberadenom. Dtsch. Med.Wschr. (1911) 143.
- RIBBERT, H. und HAMPERL, H. : Lehrbuch der Path.Anat. 18/19. Aufl.; Springer-Verlag Berlin (1950).
- ROULET, F.C. Au sujet de la cirrhose et du cancer primitif du foi chez le Noir d'Afrique. Schweiz.Ztschr. f.allg.Path. u. Bact. 14, 237-260 (1951).
- SCHILLE, E. und WOHLGEMUTH, F.: Experimentelle Untersuchungen zur Frage eines Zusammenhanges zwischen Leberschaden und Magengeschwür. Acta hepato-splen. (Stuttgart) 13, 193-201 (1966).
- SCHOENTAL, R. Liver disease and "natural" hepatotoxins. Bull.Wld.Hlth.Org 29, 823 (1963).
- SHANMUGARATNAM, K. Leber-Carcinom und Cirrhose in Singapur. Acta Un.Int.Cancr. 17, 898-902 (1961);
Symp. on Geograph. Cancer.
Primary Carcinomas of the Liver and Biliary Tract. Brit.J.Cancer 10, 232 (1956).
- SCHOENTAL, R. und MAGEE, P.: Chronic liver changes in rats after a single dose of lasiocarpin, a pyrrolizidine alkaloid. J.Path. Bact. 74, 305 (1957).
- SEDLMEIER, H. und DAHME, E. und SCHIEFER, B.: Veränderungen an der Rattenleber bei chronischen Seneciovergiftungen im Vergleich zu den durch Buttergelb hervorgerufenen Lebergeschwülsten. Zbl.Vet.Med. A, 10 , 26-38 (1963).

- SHIKATA, T. Studien über die Beziehung zwischen Leber-Carcinom und Lebercirrhose. Acta Path. Jap. 9, 267-311 (1959).
- SMITH, K.J. Primary carcinoma of the liver. J.Lab. Clin.Med. 18, 915 (1932).
- STEINER, P.E. Carcinoma of the liver in the United States. Acta Un.Int.Cancr. 13, 628 (1957).
- STEINER, P. CAMAIN, R. und NETITZ, J.: Lebercirrhose und Leberkrebs in Dakar, Franz. West-Afrika. Cancer Res. 19, 567-580 (1959).
- TORLAND, J. Primary carcinoma of the liver. North-West Med. Vol 21, 235 (1922).
- TOUSSAINT, I. Das Primäre Leber-Carcinom. Frankf.Z. Path. 40, 538 (1930).
- VIRANUVATTI, V. Primary Carcinoma of the Liver: Analysis of 90 Cases; Proc. Wld. Congr. Gastroenterology, Montreal (1959).
Tests of Liver-Function. J.Med. Ass. Thailand 37, 341 (1954).
Liver Biopsie; Air force Med.Gazette 2, 414 (1955).
Liver-Biopsie in 40 Cases. J.Med. Ass. Thailand 35, 21 (1952).
- VIRANUVATTI, V. und METIYAWONGSE, S. :Observation on Two Cases of Opisthorchiasis in Thailand. Ann.Trop. Med. and Parasit 47, 291 (1953).
- WALTHER, H.E. Krebsmetastasen: B. Schwabe u. Co-Verlag, Basel (1948).
- WERNER, W. Eine Carcinom-Sektionsstatistik 1921-1951 (22619 Sektionen, 4377 Carcinome). Arch.Geschwulstforsch. 5, 334 (1953).
- WILBUR, D.L., WOOD, D.A. und WILLET, F.M.: Primary Carcinoma of the Liver. Ann.Int.Med. 20, 453 (1944).
- WILLIS, R.A. Pathology of tumors. Butterworth, London (1967) 951-956.

AMAGIWA, K.

Zur Kenntnis des primären parenchymatösen Leber-Carcinoms ("Hepatoma").
Virchows Arch. 206, 437 (1911).
Nachtrag zur Genese des Primären parenchymatösen Leberkrebses. Gann 4. Jahrg., Heft 1/2. (1910).

AMANE, M.

Beiträge zur Kenntnis des Primären Leberkrebses. Med. Zeitschr. d. Univ. Fuoka (1919), 12. Jahrg., Heft 1/2.

EITLHOFER, J.

Zur Frage der Häufigkeit und Form der primären Leberkrebse. Krebsarzt, 6. Jahrg. Heft 5/6 (1951) 154.

Herrn Professor Dr. med W. Brandenburg danke ich für die
Zuweisung des Themas sowie für die freundliche Unterstützung
bei der Ausführung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 25.5.1944 wurde ich, Heidrun Wagner, Tochter des Kaufmannes Emil Wagner und seiner Ehefrau Hertha Wagner, geb. Peschke, in Teplice-Schönau/CSSR geboren.

Von 1950 - 1956 besuchte ich die 17. Grundschule Berlin, anschließend die Paul Natorp-Schule Berlin (Neusprachliches Gymnasium), an der ich im Jahre 1964 das Abitur bestand.

Im Sommersemester 1964 immatrikulierte ich mich an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin, wo ich im März 1965 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Oktober 1966 die Ärztliche Vorprüfung sowie im April 1970 das Staatsexamen ablegte.

Vom 1.5. - bis zum 31.8.1970 arbeitete ich als Medizinalassistentin in der II. Inneren Abteilung des Städt. Behring-Krankenhauses unter Chefarzt Dr. Drossel, vom 1.11.1970 bis zum 28.2.1971 in der Chirurgischen Abteilung des Städt. Auguste Viktoria-Krankenhauses unter Professor Dr. Maetz, vom 1.3. bis zum 31.3.1971 in der Augenabteilung des Klinikum Westend unter Professor Dr. Wollensack, vom 1.4. bis zum 30.4.1971 in der Hals-Nasen-Ohren-Abteilung des Klinikum Westend unter Professor Dr. Schwab und vom 1.5. bis zum 30.6.1971 in der Kinderklinik Charlottenburg unter Professor Dr. Wiesener.

Am 10.9.1971 begann ich meine Tätigkeit als Assistenzärztin im Pathologischen Institut des Städt. August Viktoria-Krankenhauses, wo ich bis zum 31.7.1972 beschäftigt war. Während dieser Zeit habe ich gleichzeitig unter Anleitung von Professor Dr. Brandenburg das Material für meine Promotionsarbeit ausgewertet. Am 1.8.1972 wechselte ich über zur II. Inneren Abteilung des Städt. Auguste Viktoria-Krankenhauses, Chefarzt Dr. Muth, wo ich voraussichtlich zur Erlangung des Facharztes für Innere Medizin auch weiterhin tätig sein werde.

Druck:

Der Präsident der Freien Universität Berlin

- Universitätsdruckerei -

1 Berlin 41, Kelchstraße 31

